

임신 제3삼분기 혈청 페리틴과 조산 및 저체중아와의 연관성

안태규 · 이란 · 이세진 · 허윤현 · 김초롱 · 황종윤

강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 산부인과

Serum Ferritin Concentration in the Early Third Trimester of Pregnancy and Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Based on Gestational Age

Tae Gyu Ahn · Lan Li · Se Jin Lee · Yoon Hyeon Hu · Chorong Kim · Jong Yun Hwang

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea*

〈ABSTRACT〉

Objective: Although serum ferritin is considered the best measure of total body iron, with low levels indicating iron deficiency, recent studies have shown that high levels are associated with gestational diabetes, premature birth, and low birth weight. This study aimed to analyze the association between serum ferritin levels in the third trimester of pregnancy and low birth weight and preterm birth.

Methods: This study included pregnant women who delivered a single fetus at Kangwon National University Hospital between January 2009 and December 2013 and in whom serum ferritin levels were measured between 28 and 34 weeks of gestation. The association between serum ferritin levels measured in the early third trimester of pregnancy and preterm birth and low birth weight infants was analyzed.

Results: A total of 1,079 women fulfilled the study criteria and had their serum ferritin level measured during the third trimester (28–33.9 weeks of gestation) and later delivered at Kangwon National University Hospital. Comparison of the group with serum ferritin levels above the 75th percentile and those below the 25th percentile at the beginning of the third trimester revealed that the incidence of preterm births (<34 weeks of gestation, <37 weeks of gestation) and low birth weight were significantly higher in the group with serum ferritin levels above the 75th percentile than those below the 25th percentile ($p < 0.05$). When variable factors were controlled through multiple regression analysis, the group whose serum ferritin levels were above the 75th percentile at 30–31.9 weeks of gestation had the highest risk of preterm birth before 34 weeks of gestation (adjusted odds ratio [OR], 7.85; 95% confidence interval [CI], 1.32–29.9) and low birth weight (adjusted OR, 6.49; 95% CI, 2.10–20.0).

Conclusion: In this study, when serum ferritin was high in the third trimester of pregnancy, it was significantly increased with preterm birth (<34 and 37 weeks) and low birth weight. In particular, when serum ferritin levels were high at 30–31.9 weeks of gestation, the risk of premature birth before 34 weeks and low birth weight was statistically highest.

Key Words: Third trimester of pregnancy, Serum ferritin, Preterm birth, Low birth weight, Iron storage

Corresponding Author: Jong Yun Hwang

Department of Obstetrics and Gynecology, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea

Tel: +82-33-258-2307, Fax: +82-33-257-4636, Email: rapidhwang@kangwon.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-0774>

Received: October 30, 2020, Revised: January 19, 2021, Accepted: January 20, 2021

Copyright©2021 by The Korean Society of Maternal and Child Health

서 론

혈청 페리틴은 인체 내 철 저장 정도를 알아보기 위한 간접지표로 철 과잉 질환 및 철 결핍성 빈혈의 진단에 가장 많이 이용된다. 또한 페리틴은 아포페리틴(apoferritin) 중앙에 자유 철을 격리함으로써 철 항상성에 관여하고, 철이 디옥시리보핵산(deoxyribo nucleic acid, DNA)과 단백질을 파괴하는 것을 억제하여 항산화 작용에도 관여한다(Pigeon et al., 2001)

페리틴은 장내 세포에서 생성이 되며, 세포 내에 철이 없는 아포페리틴으로 존재하고 있다가, 3가철이 세포 내로 들어오면 중앙에 3가철을 저장함으로써 홀로페리틴(holo-ferritin) 혹은 페리틴으로 명명된다. 페리틴은 24개의 소단위 사슬로 구성되는데 대부분 중사슬(heavy chain)과 경사슬(light chain)이며, 24개의 소단위 사슬은 세포 내의 2가철을 3가철로 변환하는 기능이 있다(Theil, 1987).

페리틴은 장내 세포에서 생성이 되지만, 인체의 다양한 장기에도 분포한다. 페리틴을 구성하는 사슬의 종류에 따라서 경사슬 페리틴은 중추 신경계, 비장, 간, 신장, 폐 및 지방 세포에 분포하고, 중사슬 페리틴은 유방, 자궁, 고환, 전립선 및 갑상선에 분포한다.

혈청 페리틴은 경사슬 형태로 존재하고 있지만, 혈청 페리틴의 기원은 정확하게 규명되지는 않고 있다. 아마도 세포 내 과다하게 존재하고 있는 페리틴이 세포 밖으로 분비되었거나, 병적인 상태에서 세포가 파괴되면서 페리틴이 혈청으로 유출되었다고 추정하고 있다(Andrews, 1999).

혈청 페리틴과 임신 성적에 관한 기존 연구는 부족하여, 빈혈과 임신과의 연관성을 알아보는 연구에서 혈청 페리틴의 역할을 부수적으로 확인하는 것들이 보고되었다. 간략히 살펴보면, 임신 중반기 이후의 낮은 페리틴이 동반된 빈혈이 발생하면 조산이 증가한다고 보고하였고(Klebanoff et al., 1991), 임신부의 빈혈은 태아 성장 장애, 임신초기 혈관 신생에 관여함으로써 태반 혈관 형성에 영향을 끼친다고 보고 하였다(Kadyrov et al., 1998).

하지만, 이와 반대로 혈청 페리틴이 높게 존재할 경우 전자간증 및 자간증 발병이 증가한다고 보고하면서 혈청 페리틴의 감소뿐만 아니라 증가도 임신 성적에 영향을 준다고 보고하였지만, 정확한 기전을 설명하지는 못하였다(Entman et al., 1982).

페리틴은 철을 격리하여 세포를 보호하여 항산화 작용

을 하지만, 체내에 염증이 있는 경우 세포 손상을 통해서 혈청으로 유출되기 때문에 혈청 페리틴의 증가는 염증 질환과의 관련성이 있다고 알려지면서, 혈청 페리틴의 증가가 임신에 미치는 영향에 대해서도 꾸준히 보고되고 있다. 혈청 페리틴이 상승한 경우에는 전자간증, 임신성 당뇨, 조산 및 저체중아가 증가하였다는 외국 연구들이 보고되었다(Bowers et al., 2016; Rayman et al., 2002).

최근 국내 임신부는 철분 보충제의 적극적인 복용으로 혈청 페리틴 수치가 높을 것으로 추정되지만 혈청 페리틴 농도와 임신 성적에 관한 국내 연구는 부족하다. 이에 이 연구에서는 임신 3분기 혈청 페리틴과 조산과 저체중아의 연관성에 관한 연구 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자 선정

이 연구의 대상자는 2009년 1월부터 2013년 12월까지 강원대학교 병원에서 산전진찰을 통해 철분제 복용을 확인하고, 임신 28주-34주에 철 결핍성 빈혈을 진단하기 위해서 혈청 페리틴을 측정된 뒤 분만한 1,272명의 단태아 임신부를 대상으로 하였다. 혈청 페리틴의 상승에 영향을 주는 혼란변수를 줄이기 위해서 태아기형, 쌍태아, 감염 및 염증의 임상 증상이 있는 임신부, 내과적 질환이 있는 임신부는 제외하였다.

이 연구는 강원대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회(KNUH-2020-08-010)의 승인을 받아서 진행하였다.

2. 연구 방법

이 연구는 임신 28주-34주에 혈청 페리틴을 측정하고 분만한 1,272명의 단태아 임신부를 대상으로 의무기록을 이용하여 후향적 연구를 진행하였다. 임신 제3삼분기 초기에 측정된 혈청 페리틴 수치를 바탕으로 연구 대상자를 백분위수에 따라 총 4그룹으로 나누어 그룹에 따른 조산 및 저체중아와의 상관성을 분석하였고, 연구 대상자를 조산 그룹과 만기 분만 그룹으로 나누어 임신 제1삼분기와 제3삼분기에 측정된 혈청 페리틴 수치의 연속적인 변화를 비교하였다.

연구 대상 임신부의 임신주수는 마지막 생리 시작 일을

기준으로 계산하였으며, 임신 13주 이전 초음파를 통해 초음파상의 임신주수를 확인하였다. 만약 환자가 마지막 생리 시작일을 기억하지 못하거나 초음파상의 주수와 2주 이상 차이가 날 경우에는 초음파 상의 주수를 임신주수로 하였다.

이 연구에 사용된 질환의 정의는 태아 성장 장애는 해당 임신주수의 출생체중의 10 백분위수 미만일 때를 기준으로 하였다. 임신부 비만에 이용한 체질량지수는 체중 (kg)/키 (cm)²으로 계산하였다. 저체중아 출생은 출생아의 체중이 2,500 g 미만일 때로 정의하였으며, 전자간증은 임신 20주 이후에 혈압이 140/90 mmHg 이상이면서 단백뇨가 있는 경우로 정의하였다. 임신성 당뇨병은 임신 24-28주에 50 g 포도당으로 선별 검사 후에 혈당 140 mg/dL 이상인 경우 100 g 경구포도당검사를 시행하여 2개 이상으로 증가한 경우로 진단하였다. 혈청 페리틴 농도의 측정에는 항페리틴 항체를 사용하는 CLIA (Chemiluminiscense Immuno Assay) 법으로 분석하였다(ADVIA Centaur[®] Ferritin assay, Siemens Healthcare Diagnostics Ltd., Surrey, UK). 자료 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하였으며, 통계학적 방법은 카이스퀘어 검증, t-검증 및 다중회귀분석을 이용하였다. 통계학적 유의성은 p<0.05일 때로 하였다.

결 과

1. 일반적 특성

2009년 1월부터 2013년 12월까지 강원대학교 병원에서 임신 초기부터 산전 진찰을 받고 분만을 시행한 임신부는 총 1,272명이었다. 이 중 태아 기형(41명), 쌍태아 임신(52명), 감염 및 염증의 가능성이 있는 임신부(38명), 내과적 질환이 있는 임신부(62명)는 제외하여, 총 1,072명의 임신부가 연구에 참여하였다.

이 연구에 참여한 임신부들은 20-34세가 77.4% (n=836)로 가장 많았으며, 초임부가 51.3% (n=554)를 차지하였다(Table 1). 분만 평균 주수는 37.6주였으며 출생아 평균 체중은 3.06 kg이었다.

37주 이전의 조산은 14.5% (n=159)였으며, 34주 이전의 조산은 4.6% (n=50)였다. 2.5 kg 미만의 저체중아는 10.8% (n=117)였다(Table 2).

2. 혈청 페리틴 수치에 따른 임신 성적 비교

측정된 혈청 페리틴의 수준이 임신에 영향을 미치는지를 확인하기 위해서 혈청 페리틴 수치를 25 미만 백분위, 25-49 백분위, 50-74 백분위, 75 백분위 이상으로 분류하여 혈청 페리틴에 따른 임신성적을 비교하였다. 측정된 혈청 페리틴의 25 백분위는 9.1 µg/L 이었으며, 50 백분위는 13.9 µg/L, 75 백분위 이상은 20.4 µg/L 이상이였다.

혈청 페리틴이 25 백분위 미만인 그룹은 총 267명이었으며, 34주 미만의 조산은 3명(1.1%)이었고, 37주 미만의 조산은 43명(16.1%)이었다. 2.5kg 미만의 저체중아는 13명(4.9%)이었다. 혈청 페리틴이 75 백분위 이상인 그룹은 총 273명으로, 34주 미만의 조산은 22명(8%), 37주 미만의 조산은 68명(24.8%)이었으며, 저체중아는 42명(15.3%)이었다.

Table 1. Subjects' clinical characteristics

Characteristic	Ferritin level at 28-33.9 weeks of gestation (N=1,079)
Maternal age (yr)	
<20	3 (0.2)
20-34	836 (77.4)
≥35	240 (22.3)
Mean maternal age (yr)	31.5±6.5
Pregravid body mass index (kg/m ²)	22.6±3.8
Primigravida	554 (51.3)
White blood cell count (×10 ³ /µL)	9.5±2.2
Hemoglobin (µg/dL)	12.3±1.1
Anemia (hemoglobin < 11.0 g/dL)	140 (12.9)
Mean ferritin level (µg/L)	18.1±14.5
Previous preterm birth history	55 (5.0)

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

Table 2. Subjects' pregnancy complications and outcomes

Variable	Ferritin level at 28-33.9 weeks of gestation (N=1,079)
Gestational age at delivery (wk)	37.6±1.6
Birthweight (kg)	3.06±0.51
Preterm birth (<37 wk)	159 (14.7)
Preterm birth (<34 wk)	50 (4.6)
Low birth weight	117 (10.8)
Placenta problem*	32 (2.9)
Gestational diabetes mellitus	40 (3.7)
Pre-eclampsia	32 (2.9)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

*Including placenta previa and placental abruption.

%)이었다. 이 중 75 백분위 이상 그룹에서 34주 미만의 조산, 37주 미만의 조산 및 2.5 kg 미만의 저체중아의 빈도가 25 백분위 미만 그룹보다 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 25-49 백분위 그룹과 50-74 백분위 그룹에서도 34주 미만의 조산과 2.5 kg 미만의 저체중아 빈도가 25 백분위 미만 그룹보다 유의하게 증가하였다(Table 3).

3. 임신 주수에 따른 혈청 페리틴 수치와 임신 성적 비교

임신 주수에 따라 혈청 페리틴이 변화하기 때문에 혈청 페리틴과 임신 성적의 상관성이 높은 특정 임신 주수를 알아보기 위해서 28-29.9, 30-31.9, 32-33.9주로 구분하여 혈청 페리틴이 25 백분위 미만인 그룹과 75 백분위 이상인 그룹을 비교하였다. 임신 30-31.9주 사이에 혈청 페리틴을 측정했을 때 75 백분위 이상인 그룹에서 25 백분위 미만 그룹보다 34주 미만의 조산(adjusted odd ratio [OR], 7.85; 95% confidence interval [CI], 1.32-29.9)과 저체중아 분만(adjusted OR, 6.49; 95% CI, 2.10-20.0)이 통계학적으로 유의하게 증가하였다(Table 4).

4. 조산의 예측인자로서 제3삼분기 혈청 페리틴 결정점

임신 30-31.9주 사이의 혈청 페리틴이 증가할 경우 34주 미만의 조산의 빈도 및 저체중아 빈도가 증가함을 확인하여, 조산의 예측인자로서 혈청 페리틴 수치를 확인하고자 하였다. 수신자 조작 특성 곡선(receiver operator characteristic curve)을 이용하여 임신 30-31.6주에 측정된 혈청 페리틴으로 34주 미만의 조산을 예측하기 위해서는 혈청 페리틴의 결정점은 17 µg/dL이었고(Fig. 1), 민감도와 특이도는 각각 70%, 68%였다(Table 5).

5. 임신 제1삼분기와 제3삼분기에 측정된 혈청 페리틴과 34주 미만 조산과의 비교

임신 제1삼분기에 측정된 혈청 페리틴이 조산에 영향을 주는지를 확인하기 위해서 연구 대상자 1,079명 중에서 임신 제1삼분기(<13주 이하)에 혈청 페리틴을 측정된 335명을 대상으로 34주 미만의 조산과 37주 이상의 만기 분만을 분석하였다.

연구 대상자 335명을 34주 미만 조산그룹과 37주 이상 만기 분만그룹으로 구분하여 임신 제1삼분기와 제3삼분기

Table 3. Pregnancy outcomes by quartile of serum ferritin level (28-33.9 weeks' gestation)

Ferritin percentile	Ferritin rage (µg/L)	No.	Preterm Birth (<34 wk)	p-value	Preterm Birth (<37 wk)	p-value	Low birth weight	p-value
≥75th	20.4-482.4	273	22 (8.0%)	0.001	68 (24.8%)	0.014	42 (15.3)	0.001
50th-74th	13.9-20.3	277	11 (4.0%)	0.035	35 (12.6%)	0.272	31 (11.2)	0.041
25th-49th	9.2-13.8	261	14 (5.4%)	0.006	46 (17.6%)	0.644	31 (11.8)	0.004
<25th	0-9.1	267	3 (1.1%)	1.000 [†]	43 (16.1%)	1.000 [†]	13 (4.9)	1.000 [†]

[†]Reference group.

Table 4. Pregnancy outcomes by for the quartiles of serum ferritin levels according to gestational week (28-33.9 weeks)

Gestational age (wk) [†]	High ferritin group (n) (≥75th percentile)	Preterm birth (<34 wk)			Preterm birth (<37 wk)			Low birth weight		
	Reference group (n) (<25th percentile)	Unadjusted %	AOR [‡]	95% CI	Unadjusted %	AOR [‡]	95% CI	Unadjusted %	AOR [‡]	95% CI
28-29.9	22	27.3	4.51	0.64-5.56	54.5	1.29	0.14-4.25	14.3	2.91	0.68-6.14
	17	5.9	1.00		41.2	1.00		4.8	1.00	
30-31.9	92	9.8	7.85	1.32-29.9	19.6	1.16	0.70-3.42	18.5	6.49	2.10-20.0
	117	0.9	1.00		15.4	1.00		3.4	1.00	
32-33.9	138	5.1	3.23	0.16-8.36	22.5	1.54	0.86-3.22	15.2	1.98	0.77-4.08
	133	1.5	1.00		13.5	1.00		7.5	1.00	

AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

[†]Chi-square test for trend p<0.05. [‡]Adjusted for age, parity, body mass index, white blood cell count, hemoglobin, gestational weeks measured for ferritin, previous preterm birth history, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, placental problems.

의 혈청 페리틴 수치를 비교해 봤을 때, 34주 미만의 조산 그룹에서는 임신 제1삼분기와 제3삼분기 평균 혈청 페리틴 수치가 높게 나타났고, 임신 제3삼분기에서 혈청 페리틴 수치는 통계학적으로 유의하게 높았다(36.2±30.1 vs. 16.8±23.7, p<0.05).

두 그룹의 임신 제1삼분기와 임신 제3삼분기의 혈청 페리틴 수치의 연속적인 변화를 비교해 봤을 때, 두 그룹에서 모두 혈청 페리틴은 감소하였지만, 조산 그룹(<34주)이 만기 그룹보다 임신 제1삼분기에서 제3삼분기까지 페리틴의 감소가 적었다. 하지만 통계학적인 유의성은 없었다. 감소

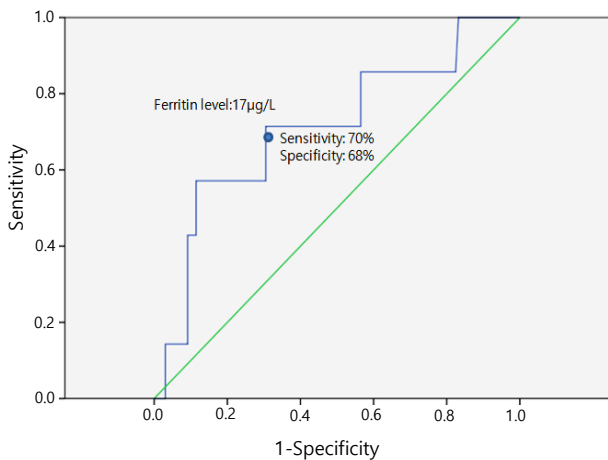


Fig. 1. Receiver-operating characteristics curve for serum ferritin level at gestational weeks 30–31.9 as a predictor of preterm birth before 34-week gestation. The best cutoff value of serum ferritin level for the prediction of preterm delivery before 34 weeks of gestation was 17 µg/L (sensitivity, 70%; specificity, 68%).

Table 5. Performance of serum ferritin as a predictor of preterm birth (<34 weeks, <37 weeks) by gestational week

Gestation (wk)	Ferritin level (µg/L)	Preterm birth (<34 wk) sensitivity/specificity	Preterm birth (<37 wk) sensitivity/specificity
30–31.9	17	70%/68%	37%/67%
32–33.9	17	50%/61%	42%/61%

Table 6. Serum ferritin levels in the first and third trimesters of pregnancy in the preterm versus term groups

Variable	Preterm group (<34 wk) (n=20)	Term group (≥37 wk) (n=315)	p-value
Age (yr)	31.2±3.4	31.5±3.9	0.773
Gestational age at delivery (wk)	31.4±1.2	38.2±1.0	<0.001
Primigravida	14 (70.0)	167 (53.1)	0.574
Hemoglobin (µg/dL)	12.1±1.1	12.4±1.1	0.472
Anemia (hemoglobin < 11)	2 (10.0)	29 (9.2)	0.561
Ferritin level in 1st trimester (µg/L) (<13 wk)	66.2±42.5	46.3±36.3	0.147
Ferritin level in 3rd trimester (µg/L) (30–33.9 wk)	36.2±30.1	16.8±23.7	<0.001
Difference in ferritin levels between the 1st and 3rd trimester (µg/L)	20.2±28.1	29.5±30.1	0.212

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

한 이유는 임신 제3삼분기에 인체 내 철의 요구량이 증가하였을 것으로 생각된다(Table 6).

고 찰

혈청 페리틴은 철을 보관하는 단백질로 인체 내 철 결핍성 빈혈의 간접 지표로 널리 이용되었지만, 혈청 페리틴의 최근 연구는 혈청 페리틴의 항염증 작용 기전을 기반으로 염증 질환과의 연관성을 살펴보고, 진단 및 치료의 임상적 적용으로 확대되고 있다.

산과 분야에서도 자궁 내 감염 혹은 염증 질환에 있어서 혈청 페리틴과 임신 성적과의 연관성을 알아보하고자 하는 연구가 꾸준히 보고되고 있다. 특히 대표적인 자궁 내 감염 및 염증 질환인 조산에 관한 연구가 활발히 진행되었다.

이 연구에서도 혈청 페리틴과 조산 및 저체중아의 연관성에 관해서 연구를 진행하였다. 임신 제3삼분기 초기에 측정된 혈청 페리틴 농도를 4개 그룹으로 구분하였을 때 25 백분위 미만은 9.1 µg/L, 25–49 백분위는 9.2–13.8 µg/L 이었으며, 50–74 백분위는 13.9–20.3 µg/L, 75 백분위 이상은 20.4 µg/L 이상이였다. 4개 그룹에서 혈청 페리틴이 75 백분위 이상으로 높을 때 25 백분위 미만보다 대표적인 자궁 내 감염 및 염증 질환인 임신 34주 미만의 조산, 37 미만의 조산이 통계학적으로 유의하게 증가하였으며, 저체중아 분만도 증가하였다.

이러한 결과는 미국에서 1,162명을 대상으로 임신 28

주에 측정된 혈청 페리틴이 90 백분위 이상일 때 조산, 저체중아, 양수양막염 등이 증가한다는 연구 결과와 비슷하였다(Scholl, 1998). 312명의 조산을 대상으로 스웨덴 연구에서도 17주에 측정된 혈청페리틴이 64.5 µg/L 이상인 경우에 26.0 µg/L 미만인 경우보다 통계학적으로 유의하게 조산이 증가하였다(OR, 1.3; 95% CI, 0.8-2.1) (Xiao et al., 2002). 50명의 임신부를 대상으로 한 전향적 연구에서는 임신 제2삼분기에 측정된 혈청 페리틴이 30 µg/L 이상인 경우가 8명이었고 이 중 6명(75%)이 조산을 하였지만, 2명만이 만기분만을 하여 통계학적으로 유의하게 조산의 비율이 증가하였다(OR, 8.6; 95% CI, 1.4-52.5). 하지만 혈청 페리틴 수치가 30 µg/L 미만인 경우에는 조산과 만기분만의 비율이 통계학적으로 유의하지는 않았다고 보고하였다(Weintraub et al., 2005). 임신 전에 측정된 혈청 페리틴을 분석한 캐나다 임신부를 대상으로 한 연구 결과에 따르면, 임신 전 120일 이내에 시행한 혈청 페리틴 검사에서 90 백분위 이상으로 높게 측정된 경우에 10 백분위 미만보다 37주 미만의 조산이 통계학적으로 유의하게 높았다(an adjusted relative risk, 1.33; 95% CI, 1.20-1.48) (Ray et al., 2020). 결과적으로 임신 직전, 임신 기간에 페리틴 수치가 높은 경우에는 조산의 위험이 증가하였다.

혈청 페리틴은 임신 주수가 진행함에 따라 임신에 따른 철의 요구량이 증가하기에 임신 기간에 혈청 페리틴은 감소하지만, 철분제를 섭취한다면 분만 4주 전에는 소량 증가한다(Bothwell, 2000; Friedrisch & Friedrisch, 2017).

이 연구에서도 혈청 페리틴의 평균은 임신 13주 이전에는 47.3 µg/L이었으나 임신 제 3 삼분기에는 24.4µg/L로 감소하였다. 임신 30-31.9주 사이에는 15.6 µg/L이었다. 이러한 연구의 결과는 임신 제1삼분기는 26.1 µg/L, 임신 제2삼분기는 12.7 µg/L, 임신 제3삼분기는 16.4 µg/L로 감소하였다가 증가한다는 국내 논문과 비슷한 경향을 보였다(Jang & Ahn, 2005). 외국 연구에서도 혈청 페리틴은 임신 주수에 따라 감소하였다. 이 결과에 따르면 임신 19주에는 41.2 µg/L였으며, 임신 26주에는 24.0 µg/L, 30주에는 18.1 µg/L, 36주에는 18.5 µg/L로 감소하였다가 증가하였다(Goldenberg et al., 1996).

혈청 페리틴의 농도가 임신 주수에 따라 변화하기 때문에 특정 임신 시기에 측정된 혈청 페리틴이 조산과 연관성이 있는지에 관한 연구가 필요하였다. 이 연구에서는 임신 13주 이전에 측정된 혈청 페리틴에서는 34주 미만의 조산

과 37주 이상의 만기 분만과의 통계학적 유의성이 없었지만, 임신 30-31.9주에 측정된 혈청 페리틴은 34주 미만의 조산의 빈도가 높아서 통계학적으로 유의하였다. 즉 임신 13주 이전에 측정된 혈청 페리틴보다는 임신 30-31.9주에 측정된 혈청 페리틴이 34주 미만을 예측하는데 더욱 효과적이었다.

이러한 결과는 Goldenberg 등이 보고한 결과와 비슷하였다. Goldenberg 등에 따르면 임신 19주, 26주, 36주에 혈청 페리틴을 측정하여 혈청 페리틴 수치에 따라서 4개 그룹의 백분위로 구분하여 임신 성적을 비교하였다. 그 결과 임신 19주에 측정된 혈청 페리틴은 37주 미만의 조산에 대한 통계학적 유의성을 갖지 않았지만, 임신 26주에 측정된 혈청 페리틴은 75 백분위 이상일 경우 통계학적으로 유의하게 37주 미만의 조산이 발생하였다고 보고하였다(Goldenberg et al., 1996).

이 연구의 결과로 보인 불량한 임신 결과와 상관성이 높은 페리틴 수치는 이전 연구들에서 보인 페리틴 수치보다 낮다는 것을 알 수 있다. 이에 대한 이유로 우선 인종의 차이를 들 수가 있다. 실제로 국내 임신부들을 대상으로 시행한 페리틴 수치를 측정된 여러 연구들(Choi et al., 2000; Lee & Im, 2001)에서 임신 3삼분기의 평균 페리틴 수치는 11 µg/L내외인 경우가 많았고 이는 외국 문헌들(Knight et al., 1994; Milman et al., 1995; Scholl et al., 1998)에서 보인 임신부들의 페리틴 수치(15.1-25.7 µg/L)보다 낮다는 것을 알 수 있다. 그 외 다른 이유들로 연구에 포함된 임신부들의 연령 및 영양 상태의 차이, 페리틴 측정을 시행한 평균 임신 주수의 차이, 국내 임신부에서는 드문 일이지만 외국 임신부들에서는 종종 있는 흡연의 인자 등이 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있겠다. 또한 이 연구는 1,000명의 임신부들을 대상으로 시행한 연구이나 페리틴 측정 시기에 따라 나누었을 때 300명 내외로 상대적으로 적은 임신부 대상자의 수나 지역에 따른 조산의 위험인자 빈도의 차이도 연구결과의 차이를 만들었을 수 있겠다.

혈청 페리틴에 대한 기초 연구가 부족하기 때문에 혈청 페리틴이 높을 경우 조산 및 저체중아의 위험이 증가하는 기전은 정확히 알지 못한다. 혈청 페리틴이 높을 경우 조산 및 저체중아 출산이 증가하는 것이 원인인지, 결과인지도 명확하지는 않다.

그럼에도 불구하고 혈청 페리틴이 임신에 영향을 미치는 기전은 2가지로 추정해 볼 수 있다. 첫 번째는 혈청 페리

틴과 인체 내 철 저장과의 관련성이고, 두 번째는 혈청 페리틴이 가지는 항염증 작용일 것이다. 세포 내에 있어야 하는 페리틴이 혈청에 존재하는 이유는 생리적으로 세포 밖으로 분비되거나, 병적으로 세포가 파괴되어서 유출되는 것이다. 혈청 페리틴은 인체 내에 철 저장의 간접 지표로서 인체 혈청 내에 철이 많을 때 혈청 페리틴이 증가하고, 혈청 내에 철이 적을 때 혈청 페리틴이 감소한다(Jang & Ahn, 2005). 여러 가지 이유로 인체 내 철이 증가하면 세포 내에도 다량의 철이 저장되고, 세포 내 페리틴도 많이 생성되어 세포 내에서 철을 저장할 것이다. 세포는 과다한 세포 내 페리틴의 증가로 세포 항상성에 부담이 된다면 세포 보호를 위해서 세포 내 페리틴을 혈청으로 배출한다고 추정해 볼 수 있을 것이다.

이런 관점에서 임신 중 과다한 철분제 투여는 혈청 페리틴과 헤모글로빈의 증가를 야기한다. 혈청 페리틴보다 많은 연구가 진행된 헤모글로빈과 임신 성적에 관한 연구를 살펴보면 인체 내 철 저장이 증가하여 헤모글로빈이 높게 측정된 경우에도 혈청 페리틴과 유사한 결과를 보였다.

2013년 연구에 의하면 임신 중 헤모글로빈이 9.5-11.0 g/dL인 경우 임신 성적이 좋았고(Cao et al., 2013), 2000년 스웨덴의 연구에 의하면 평균 임신 주수 10.5주에 측정된 헤모글로빈이 14.6 g/dL 이상이면 사산아가 2배 증가하였고(OR, 2.0; 95% CI, 1.1-3.8), 조산 및 저체중아를 동반한 사산아가 증가하였다고 보고하였다(Stephansson et al., 2000). 또한 헤모글로빈이 13 g/dL 이상인 경우에는 저체중아, 사산아, 전자간증 및 임신성 당뇨가 증가하였다(Young et al., 2019).

결과적으로 임신 중 저장 철과 연관이 있는 혈청 페리틴과 헤모글로빈이 과다하게 존재할 경우에는 임신 성적에 영향을 미친다.

최근 우리나라 임신부들은 태아 및 임신부의 건강을 위해서 다양한 영양 보조제를 섭취하고 있다. 그 결과 임신부의 철분 보충제의 섭취는 2005년도에는 평균 17.96 mg이었지만 이후 급격히 증가하여, 2009년도에는 66.92 mg이었으며, 2013년도에는 63.8 mg으로 유지되었다(Cho et al., 2009; Hwang et al., 2013; Jang & Ahn, 2005). 철분 보충제를 복용 중인 428명을 대상으로 한 국내 연구에서는 평균 필요량 수준으로 복용한 군은 26명(6.07%)이었고, 3배 이상 많이 복용한 군은 281명(65.6%)이었다(Hwang et al., 2013).

이 연구는 다른 국내 연구와는 다르게 1,079명이라는 대규모 집단을 대상으로 하였으며, 단일 기관에서 진행하여 동일한 방법으로 혈청 페리틴을 측정하여 측정 기관 간 혼란 변수를 제거함으로써 혈청 페리틴의 수치에 의미를 부여할 수 있었다. 하지만, 후향적 연구라는 연구의 제한점 때문에 철분 보충제의 복용이 임신에 미치는 영향을 분석하는 데에는 한계가 있었다. 그리고 데이터 수집 기간이 2009년부터 2013년 사이의 과거 임신부들의 자료를 이용하였기 때문에 환자에 대한 평가 및 처치가 지금과는 다른 면이 있을 수 있어 향후에는 보다 최근 데이터를 추가한 연구가 진행되어야 할 필요가 있겠다. 또한 혈청 페리틴에 대한 기초 연구가 부족하여 임신 기간 중 혈청 페리틴이 증가하는 원인을 정확히 규명하는 데에는 한계가 있어서 혈청 페리틴의 병태 생리에 관한 추가 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

결론

세포 내에서 철을 저장하는 단백질인 페리틴은 세포 밖으로 배출되면 혈청 페리틴 형태로 존재한다. 혈청 페리틴의 농도는 인체 내 철 농도에 비례해서 철 결핍성 질환 및 철 과잉성 질환의 진단에 이용되지만 과다하게 존재할 때는 염증 질환에도 관련이 있다.

최근 국내에서는 임신부들의 적극적인 철분 보충제를 복용으로 인체 내 철 저장과 비례해서 혈청 페리틴도 증가할 것으로 추정된다. 또한 혈청 페리틴이 높은 경우 임신 성적에 관여한다는 외국 연구가 꾸준히 보고되어 있다. 하지만 국내 실정을 반영한 연구는 많이 부족하였다.

이 연구에서는 임신 제3삼분기 혈청 페리틴의 증가와 조산 및 저체중아 출산에 연관성이 있음을 제시하였다

최근 정부 차원의 영양플러스 사업이 진행되면서 개인별 맞춤형이 아닌 일률적인 철분 보충제의 공급과 임신부 개인의 철분 보충제에 대한 남용으로 과잉 철 섭취와 이에 따르는 나쁜 임신 성적이 우려된다. 이 연구가 임신부에게 적정 철 섭취에 대한 관련 근거가 되고 아울러 추가 연구를 통해서 혈청 페리틴의 병태 생리를 규명해야 할 것으로 생각한다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

이 논문은 강원대학교 병원 및 강원대학교의 학술 연구비 지원을 받았음. 이 논문은 안태규(지도교수: 황중윤)의 석사 학위 논문의 일부를 인용하였음.

REFERENCES

- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257S–64S.
- Bowers KA, Olsen SF, Bao W, Halldorsson TI, Strøm M, Zhang C. Plasma concentrations of ferritin in early pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus in women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr* 2016; 146:1756–61.
- Cao C, Kimberly O, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev* 2013;71:35–51.
- Choi JW, Im MW, Pai SH. Change of erythropoiesis and serum transferrin receptor levels with gestational age in healthy pregnant women. *Korean J Hematol* 2000;35:134–42.
- Entman SS, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum ferritin in the altered ferrokinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:418–22.
- Friedrich JR, Friedrich BK. Prophylactic iron supplementation in pregnancy: a controversial issue. *Biochem Insights* 2017;27:1–8.
- Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1356–9.
- Hwang JY, Lee JY, Kim KN, Kim H, Ha EH, Park H, et al. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: results from Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Nutr J* 2013;12:38.
- Jang HM, Ahn HS. Serum iron concentration of maternal and umbilical cord blood during pregnancy. *Korean J Community Nutr* 2005;10:860–8.
- Kadyrov M, Kosanke G, Kingdom J, Kaufmann P. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. *Lancet* 1998;352:1747–9.
- Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):59–63.
- Knight EM, Spurlock BG, Edwards CH, Johnson AA, Oyemade UJ, Cole OJ, et al. Biochemical profile of African-American women during three trimesters of pregnancy and at delivery. *J Nutr* 1994;124:943S–953S.
- Lee JI, Im HS. Iron status of pregnant women and evaluation of cut-off levels of Hb, Hct, TIBC, sTfR, sTfR:ferritin ratio for assessment of iron deficiency. *Korean J of Human Ecology* 2001;4:36–45.
- Milman N, Graudal N, Agger AO. Iron status markers during pregnancy no relationship between levels at the beginning of the second trimester, prior to delivery and postpartum. *J Intern Med* 1995;237:261–7.
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276: 7811–9.
- Ray JG, Berger H, Park AL. Population-based study of serum ferritin in early pregnancy and adverse perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34:706–12.
- Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:412–8.
- Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998;92:161–6.
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000;284:2611–7.
- Theil EC. Ferritin: structure, gene, regulation, and cellular function in animals, plants, and microorganisms. *Annu Rev Biochem* 1987;56:289–315.
- Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, Levy A, Tevet A, Paamoni O, et al. Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:163–6.
- Xiao R, Sorensen TK, Frederick IO, El-Bastawissi A, King IB, Leisenring WM, et al. Maternal second-trimester serum ferritin concentrations and subsequent risk of preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:297–304.
- Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1450: 47–68.