

## 혈청 Vitamin B<sub>12</sub> 및 Folic Acid 농도와 정신장애와의 관계

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실  
연 규 율 · 우 행 원

= Abstract =

### Associations of Vitamin B<sub>12</sub> and Folic Acid Concentrations in Psychiatric Disorders

Kyu Wol Yun, Haing Won Woo

*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University*

The serum vitamin B<sub>12</sub>(B<sub>12</sub>) and folic acid estimations were performed on 206 psychiatric inpatients, consecutive admissions to a Ewha Womans University Hospital, Neuropsychiatric Department.

The mean serum B<sub>12</sub> value in the subjects(1004.24±479.76pg/ml) was somewhat higher than the normal serum B<sub>12</sub> value and none of the subjects has serum B<sub>12</sub> deficiency.

The mean serum B<sub>12</sub> value was the lowest in 21~30 age group and the highest in 31~40 age group(p<0.05).

The mean serum folic acid value(8.09±4.15ng/ml) was in the range of normal value. But the patients with low serum folic acid value(0~2.5ng/ml) were 6 cases(2.9%), consisting of 3 schizophrenia, 1 mood disorder and 1 epilepsy and the ratio of patients with low and equivocal serum folic acid value(<5.0ng/ml) was 23.8%. The mean serum folic acid value was the lowest in 11~20 age group and the highest in 51~60 age group(p<0.05).

Patients with epilepsy, organic mental disorder and schizophrenia(in order) had significantly lower mean serum B<sub>12</sub> & folic acid values and alcoholism had significantly higher mean serum B<sub>12</sub> & folic acid values(p<0.05).

It was concluded that serum B<sub>12</sub> deficiency was not related to the psychiatric disorders and the serum folic acid deficiency, but folic acid deficiency appeared to be in certain psychiatric disorders and related to the chronicity of mental illness.

### 서 론

Vitamin B<sub>12</sub>(cobalamin : B<sub>12</sub>)는 folic acid와 함께 핵산합성에 관여하고 조혈기능에 필요하며 혈중에

서 Transcobalamin(Tc)에 의해 조직으로 운반되고 수종의 효소 반응에 관여한다.

또한 B<sub>12</sub>는 인간의 세포벽을 통해 N-methyltetrahydrofolic acid를 운반하는데 필수적이다. 따라서

B<sub>12</sub>가 없으면 또한 folic acid 대사가 안되어 거대 적아구증(megaloblastic anemia)이 오게 된다.

B<sub>12</sub>가 결핍된 정신과적 질환은 기질성 정신병, 내인성 우울증, 정신분열증 그리고 신경성 우울증의 순서이나 folic acid 결핍은 수면장애, 기억장애, 불안, 초조등의 정신증상과 연관이 많고 특히 정신질환중에는 우울증, 치매, 항경련제 복용중인 간질환자에서 혈청 folic acid 농도가 감소되어 있다<sup>1-3)</sup>.

B<sub>12</sub>는 특히 myelin 형성에 관여되어 결핍될 경우 혈액학적 변화와는 독립적으로 신경학적 합병증을 일으킬 수 있는데 그중 다발성 경화증, Alzheimer씨 치매, 다경색 치매에서 의의있게 감소되어 있다<sup>4-6)</sup>.

그러나 이들 관계에 대한 측정방법은 아직도 완전히 정립되지 않아 실제로 대부분의 연구자들이 일반적으로 동의하지 않는 경향이다.

또 최근 연구에 의하면 다발성 경화증 환자에서도 높은 B<sub>12</sub> 농도를(2000pg/ml) 보이는 경우가 있는데 이들은 병합된 아급성 변성, 낮은 적혈구 세포 B<sub>12</sub> 농도, 높은 혈청 homocysteine 수치를 보이며 B<sub>12</sub>를 주면 혈액학적 신경학적 반응이 좋은 것으로 나와 신경계 질환에서의 혈청 B<sub>12</sub>감소는 논란이 되고 있다<sup>7-8)</sup>.

과거에는 B<sub>12</sub> 결핍이 정신적 황폐화를 포함하는 신경계 질환과 정신질환의 원인으로 더 알려져 있고 folic acid는 B<sub>12</sub>에 부합되어 감소된다고 알려져 있었다. 따라서 folic acid는 단지 혈액 소견에 대해서만 정상수치로 돌아오게 하고 정신과적 증상은 B<sub>12</sub>를 주어야 치료가 된다는 것이 주된 이론이었다<sup>9)</sup>. 그러나 최근에는 B<sub>12</sub>와는 상관없이 folic acid 결핍만으로도 정신증상이 초래된다고 주장하고 있다<sup>10-11)</sup>.

Hurdle과 Williams는<sup>12)</sup> 노인 정신병 환자에서 folic acid 결핍의 빈도는 높았으나 이것은 부적당한 음식 섭취에 의한 것이며 Jensen과 Olesen<sup>13)</sup>도 정신질환과 혈청 folic acid 농도와는 상관관계가 없다고 하였다. 그러나 가장 최근에 folic acid는 우울증과 연관이 있다는 보고들이 발표되면서 다시 정신질환과의 원인적 관계를 규명하려는 연구들이 나오고 있다<sup>14-15)</sup>.

저자들은 이미 예비 연구에서 혈청 folic acid와 정신질환과의 관계를 보고한 바 있고 B<sub>12</sub>와 병행

하여 조사할 필요가 있다고 시사한 바 있다<sup>16)</sup>.

따라서 저자들은 혈청 B<sub>12</sub>와 folic acid의 동시 측정이 가능했던 환자들에서 B<sub>12</sub> 및 folic acid 결핍과 정신장애와의 관계, B<sub>12</sub>와 folic acid와의 관계를 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

이화여대 부속병원 신경정신과에 처음 입원하였던 환자중 1990년 9월 1일부터 1992년 말까지 혈청 B<sub>12</sub>와 folic acid 두가지를 측정할 수 있었던 환자는 206명으로 평균 연령은 34.90±14.65세이었다.

남자가 82명으로 평균 연령은 33.45±14.73세, 여자는 124명으로 평균 연령은 35.86±14.46세이었다. 이들의 진단은 병력, 정신의학적 검사 및 심리검사, 가족면담을 통해 2명의 정신과 의사에 의해 DSM-III-R<sup>17)</sup>의 진단 기준에 의거하여 분류하였고 단지 불안장애, 전환장애, 신체화장애는 편의상 모두 신경증 범위로 분류하였다.

정신분열증이 86명, 기분장애가 60명, 신경증이 26명, 기질성 정신장애가 18명, 알콜중독이 11명, 간질이 5명이었다.

### 2. 연구방법

입원 첫날 첫번째 약물이 투여되기전이나 적어도 24시간전에 채혈하여 즉시 검사실로 보내 혈청 B<sub>12</sub>와 folic acid 농도를 측정하였다.

혈청 B<sub>12</sub>와 folic acid 농도 측정은 가장 최근에 새로 도입된 방법으로 MICROMEDIC B-12/Folate ComboState II KIT를 사용하는 방사면역검사(Radioimmuno Assay-RIA)로 측정하였다.

혈청 B<sub>12</sub>의 검사실에서의 정상수치범위는 225~1000pg/ml이며, 162~225pg/ml를 부족상태(intermediate), 162pg/ml이하를 결핍된 상태로 분류하고 있다.

혈청 folic acid의 검사실에서의 정상수치범위는 3~14ng/ml이었으나 본연구에서는 Girdwood등<sup>18)</sup>의 분류에 따라 결핍된 경우(low)는 0~2.5ng/ml, 감소된 경우(equivocal)는 2.6~5.0ng/ml, 정상은 5.1ng/ml이상으로 다시 세분화하여 분류하였다.

성별, 연령별, 진단별에 따라 각각 혈청 B<sub>12</sub>와 folic

acid 농도를 비교하였고 folic acid 농도 세분류에 따라 B<sub>12</sub>와의 관계도 비교하였다.

통계는 백분율과 Z검정을 실시하였다.

## 연구결과

### 1. Vitamin B<sub>12</sub>(B<sub>12</sub>)

#### 1) 남녀 및 연령별 평균혈청 B<sub>12</sub> 농도

대상환자 206명의 평균 B<sub>12</sub> 농도는 1004.24±479.76pg/ml로 검사실의 정상범위보다 약간 높았다. 남자 82명의 평균 B<sub>12</sub> 농도는 1020.4±512.79pg/ml이고 여자 124명의 평균 B<sub>12</sub>농도는 992.82±454.64pg/ml로, 남자의 B<sub>12</sub> 농도는 정상범위보다 높았고 여자의 평균 B<sub>12</sub> 농도보다도 더 높았으나 남녀간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

각 연령별로 B<sub>12</sub> 농도의 차이를 보면, 21~30세 사이의 연령집단이 933.8±439.08pg/ml로 가장 낮았지만 정상범위내에 있었고 31~40세 사이가 1130.54±479.96pg/ml로 가장 높았으며 두 집단 비교시 유의한 차이가 있었다(Z=2.17, p<0.05). 나머지 연령 집단에서는 비슷한 수치를 나타냈으나 역시 정상 범위보다 약간 높은 수치를 나타냈다(Table 2).

#### 2) 진단별 평균 혈청 B<sub>12</sub> 농도

각 진단별로 평균 혈청 B<sub>12</sub> 농도를 보면 간질의 경우 564.55±244.01pg/ml로 가장 낮았고 다음이 기질성 정신장애로 973.17±429.37pg/ml, 정신분열증이 973.62±486.78pg/ml이었으나 정상범위내에 있었다. 기분장애, 신경증은 정상보다 약간 높은 1059.56±425.13pg/ml, 1079.85±442.05pg/ml 이었으나 알콜중독의 경우는 1339.56±338.81pg/ml로 정상범위 수치보다 아주 높았다. 간질(Z=5.18, p<0.05), 기질성정신장애(Z=2.54, p<0.05), 정신분열증(Z=3.18, p<0.05)은 알콜중독과 비교시 유의한 농도 차이가 있었다(Table 3).

#### 3) 혈청 B<sub>12</sub> 농도 분류와 진단

정상 혈청 B<sub>12</sub>범위(225~1000pg/ml)에 있는 환자수는 96명(46.6%)이었고 1000pg/ml이상의 농도를 보인 환자수는 110명(53.4%)으로 총 206명의 환자중 혈청 B<sub>12</sub>가 결핍된 경우는 한명도 없었고 오히려 정상 B<sub>12</sub> 수치보다 높게 나타났다.

간질환자의 경우는 5명 모두(100%) 정상 B<sub>12</sub> 농도 범내에 있었으나 다른 질환들보다는 현저히 낮은 수치를 나타냈고 다음 정신분열증은 86명중 45명(52.3%)이 정상 B<sub>12</sub> 농도를 나타냈으나 41명(47.7%)에서는 1000pg/ml이상의 농도를 보였다.

Table 1. Mean serum vitamin B<sub>12</sub> and folic acid values with sex

Sex	No. of patients	Age (years)	Serum B <sub>12</sub> (pg/ml)	Serum folic acid (ng/ml)
Male	82	33.45±14.73	1020.41±512.79	8.00±4.26
Female	124	35.86±14.46	992.82±454.64	8.14±4.07
Total	206	34.90±14.65	1004.24±479.76	8.09±4.15

Table 2. Mean serum vitamin B<sub>12</sub> and folic acid values in different age groups

Age group	No. of patients	Serum B <sub>12</sub> (pg/ml)	Serum folic acid (ng/ml)
11~20	27	1026.39±525.08	7.32±3.36
21~30	77	933.8±439.08	7.76±4.03
31~40	40	1130.54±476.96	8.20±3.89
41~50	28	1086.63±408.12	8.45±4.48
51~60	18	1080.08±446.82	9.26±2.96
above 61	16	1061.97±474.07	8.57±6.17
Total	206	1004.24±479.76	8.09±4.15

Vitamin B<sub>12</sub>(Z test) 21~30 Age group Vs 31~40 Age group, p<0.05

Folic acid(Z test) 11~20 Age group Vs 51~60 Age group, p<0.05

기질성 정신장애는 18명중 각각 9명씩(50%)이 정상 B<sub>12</sub> 농도, 1000pg/ml 이상의 농도를 보였으나 기분장애와 신경증의 경우는 환자의 50% 이상에서 혈청 B<sub>12</sub> 농도가 1000pg/ml 이상이었다.

알콜중독환자는 11명중 단지 2명(18.2%)이 정상 B<sub>12</sub> 농도 범위내에 있었고 나머지 9명(81.8%)은 정상 B<sub>12</sub>보다 훨씬 높은 농도를 보였다(Table 4).

## 2. Folic acid

### 1) 남녀 및 연령별 평균 혈청 folic acid 농도

대상환자 206명의 평균 혈청 folic acid 농도는 8.09±4.15ng/ml로 정상범위내에 있었다. 남자 82명의 평균 농도는 8.0±4.26ng/ml이고 여자 124명의 평균 농도는 8.14±4.07ng/ml로 남녀별 차이가 거의 없었고 모두 정상 folic acid 농도 범위내에 있었다(Table 1).

각 연령별로 평균 혈청 folic acid 농도 차이를 보면, 연령이 어린 11~20세, 21~30세 사이가 각각 7.32±3.36ng/ml, 7.76±4.03ng/ml로 가장 낮았고

연령이 많을수록 folic acid 농도가 높은 경향으로 51~60세 사이가 9.26±2.96ng/ml로 가장 높았다. 21~30세와 51~60세 사이의 두연령 집단간에는 유의한 농도 차이가 있었다(Z=2.03, p<0.05)(Table 2).

### 2) 진단별 평균 혈청 folic acid 농도

각 진단별 평균 혈청 folic acid 농도를 보면, 간질의 경우가 3.92±1.36ng/ml로 가장 낮았고 다음이 기질성 정신장애로 6.79±2.74ng/ml, 기분장애가 7.49±3.96ng/ml, 정신분열증이 7.89±3.93ng/ml, 신경증은 10.48±4.88ng/ml 이었고 알콜중독의 경우는 11.29±3.01ng/ml로 가장 높았다. 간질(Z=6.74, p<0.05), 기질성 정신장애(Z=3.64, p<0.05), 정신분열증(Z=3.39, p<0.05)은 알콜중독과 비교시 유의한 농도 차이가 있었다(Table 3).

### 3) 혈청 folic acid 농도 분류와 진단

혈청 folic acid가 아주 결핍된 환자(low)는 206명중 6명(2.9%)으로 정신분열증 환자중 3명(3.5

Table 3. Mean serum vitamin B<sub>12</sub> and folic acid values in diagnostic groups

Diagnosis	No. of patients	Age (years)	Serum B <sub>12</sub> (pg/ml)	Serum folic acid (ng/ml)
Schizophrenia	86	28.66±9.21	973.62±486.78	7.89±3.93
Mood disorder	60	34.82±13.73	1059.56±425.13	7.49±3.96
Neurosis	26	37.92±15.72	1079.85±442.65	10.48±4.88
Organic mental disorder	18	59.89±11.63	973.17±429.37	6.79±2.74
Alcoholism	11	43.09±7.54	1339.56±338.81	11.29±3.01
Epilepsy	5	19.6±5.4	564.55±244.01	3.92±1.36
Total	206	34.90±14.65	1004.24±479.76	8.09±4.15

Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid(Z test)

Schizophrenia Vs alcoholism, p<0.05

Organic mental disorder Vs alcoholism, p<0.05

Epilepsy Vs alcoholism, p<0.05

Table 4. Numbers of patients with serum vitamin B<sub>12</sub> values indicating normal and high value

Diagnosis	No. of patients	Serum B <sub>12</sub> (%)	
		225-1000pg/ml	1000pg/ml above
Schizophrenia	86	45(52.3)	41(47.7)
Mood disorder	60	24(40.0)	36(60.0)
Neurosis	26	11(42.3)	15(57.7)
Organic mental disorder	18	9(50.0)	9(50.0)
Alcoholism	11	2(18.2)	9(81.8)
Epilepsy	5	5(100.0)	—
Total	206	96(46.6)	110(53.4)

%), 기분장애 환자중 2명(3.3%), 간질환자중 1명(20%)이었다. 한편 folic acid 농도가 감소된 환자(equivocal)는 206명중 43명(20.9%)으로 전체적으로 folic acid 농도가 5.0ng/ml이하로 부족하다고 생각되는 환자수는 총 49명(23.8%)이었다.

이를 진단별로 보면, 숫자는 작았으나 간질환자 5명중 4명(80%)이 5.0ng/ml이하의 부족된 혈청 folic acid 농도를 나타냈고 다음이 기분장애로 환자 60명중 18명(30.0%), 정신분열증이 86명중 21명(24.4%), 기질성 정신장애는 18명중 4명(22.2%) 이었고 신경증은 26명중 2명(7.7%)이 정상보다 부족된 혈청 folic acid 농도를 나타냈다. 그러나 알콜중독의 경우에는 11명 모두 folic acid 농도가 부족된 경우는 한 명도 없었다(Table 5).

#### 4) 혈청 folic acid 농도 분류와 B<sub>12</sub>와의 관계

혈청 folic acid 농도가 0~2.5ng/ml인 결핍환자 6명중 5명(83.3%)이 정상 B<sub>12</sub> 농도에 있었고 1명은 1000pg/ml 이상이였다.

2.6~5.0ng/ml 사이의 부족환자 43명중 28명(65.1%)이 정상 B<sub>12</sub> 농도이였고 15명(34.1%)이 1000 pg/ml 이상이였다.

한편 5.1ng/ml 이상인 정상 혈청 folic acid 농도 내의 환자 157명중에서는 63명(40.1%)만이 정상 B<sub>12</sub> 농도이내에 있었고 나머지 94명(59.9%)은 1000 pg/ml 이상이였다.

따라서 본연구에서 혈청 folic acid 농도는 혈청 B<sub>12</sub> 농도와는 상관없이 감소되어 있는 것으로 나타났다(Table 6).

## 고 찰

### 1. Vitamin B<sub>12</sub>(B<sub>12</sub>)

혈액속의 B<sub>12</sub>와 folic acid 결핍이 정신장애의 원인이 될 수 있다고 알려져 왔으나 최근에 B<sub>12</sub> 결핍에 대해서는 논쟁이 되고 있다.

정신과 입원환자에서 혈청 B<sub>12</sub>가 현저하게 결핍된 환자수는 연구에 따라 1~2%<sup>2)19-20)</sup>, 4.3%<sup>21)</sup>, 5.8%<sup>22)</sup>까지 이며 정상보다 다소 낮게 부족되어 있는 경우는 14.2%<sup>21)</sup>라는 보고가 있다. 그러나 Hallström<sup>23)</sup>은 90명의 입원 환자중 9명에서 B<sub>12</sub> 결핍이 있었는데 이중 3명은 이미 악성빈혈이 있었고 이 3명중 2명은 뇌의 병변이 있으면서 정신증상이 나타난 바 B<sub>12</sub> 부족은 기능성 정신질환보다는 기질성에 의한 정신증상의 원인이 될 수 있다고 하였다.

Hunter<sup>등</sup><sup>11)</sup>은 150명의 입원환자중 단지 2명에서만 100pg/ml이하의 확실한 B<sub>12</sub> 결핍을 보였고 5명은 200pg/ml 이하의 다소 모호한 수치를 나타냈는데 결핍된 환자 2명은 이전에 정신질환의 과거력이 없었으며 B<sub>12</sub> 치료로도 증상의 호전이 없

Table 5. Numbers of patients with serum folic acid values indicating low, equivocal and normal value

Diagnosis	No. of patients	Serum folic acid(%)		
		low (0~2.5ng/ml)	equivocal (2.6~5.0ng/ml)	normal (5.1ng/ml above)
Schizophrenia	86	3( 3.5)	18(20.9)	65( 75.6)
Mood disorder	60	2( 3.3)	16(26.7)	42( 70 )
Neurosis	26	—	2( 7.7)	24( 92.3)
Organic mental disorder	18	—	4(22.2)	14( 77.8)
Alcoholism	11	—	—	11(100 )
Epilepsy	5	1(20 )	3(60 )	1( 20 )
Total	206	6( 2.9)	43(20.9)	157( 76.2)

Table 6. Incidence of normal serum vitamin B<sub>12</sub> values for various levels of serum folic acid

Serum folic acid(ng/ml)	Low (0~2.5)	Equivocal (2.6~5.0)	Normal (5.1 above)
	n=6	n=43	n=157
Serum B <sub>12</sub> (225~1000pg/ml) (%)	n=5(83.3)	n=28(65.1)	n=63(40.13)

었고 오히려 6명은 비정상적으로 높은 B<sub>12</sub>수치를 나타냈다고 하였다.

Murphy등<sup>24)</sup>은 낮은 혈청 B<sub>12</sub> 농도가 반드시 정신과 환자의 B<sub>12</sub> 결핍을 나타내는 것이 아니기 때문에 정신질환과의 관계는 모호하다고 하였고 Hunter와 Matthews<sup>25)</sup>도 혈청 B<sub>12</sub> 결핍으로 오는 정신적 변화는 오래전에 이미 선행된 혈액학적 또는 신경학적 손상의 증거라고 강조하였다.

본연구 대상자 206명의 혈청 평균 B<sub>12</sub> 수치는 모두 정상범위이거나 정상보다 약간 높은 수치를 보였고 결핍된 환자수는 한명도 없어 정신장애와는 관련이 없는 것으로 나타났다.

Nijest등은<sup>4)</sup>은 혈청 B<sub>12</sub> 농도는 연령에 따라 의의있게 변화되지만 남녀 비교시에는 차이가 없다고 하였는데 본연구에서는 여자가 남자보다 평균 혈청 B<sub>12</sub> 수치가 낮았는데 알콜중독환자 11명 모두 남자였고 이들 알콜중독환자의 평균 B<sub>12</sub> 농도가 정상보다 더 높았기 때문이었다.

Källström과 Nylöf<sup>2)</sup>의 연구에서는 20~30대가 가장 높고 60~70대가 가장 낮은 B<sub>12</sub> 수치를 나타냈으나 본연구에서는 31~40세 사이가 정상범위보다 높은 수치를 보였고 21~30세 사이가 가장 낮은 수치를 나타내 두연령군 비교시 유의한 차이가 있었다. 이와같은 차이는 31~40세 사이는 알콜중독환자가 대부분이고 21~30세 사이는 가장 B<sub>12</sub> 농도가 낮은 간질환자였기 때문이었다.

진단별로 B<sub>12</sub> 농도에 차이가 있어 Carney<sup>21)</sup>의 보고에서는 기질성 정신장애가 가장 낮았고 다음이 내인성 우울증, 정신분열증, 신경성우울증의 순이었다 하였다. 그러나 Petersen<sup>8)</sup>은 304명의 신경계 및 정신과 환자중 악성빈혈을 동반한 아급성 변성질환이 있는 2명, 다발성 경화증 1명만이 100pg/ml 이하의 B<sub>12</sub> 결핍을 나타냈고 다른 정신장애 집단 간에선 큰 차이가 없다고 하였다.

가장 최근 혈청과 뇌척수액 두가지에서 동시에 B<sub>12</sub> 농도를 측정할 때에 의하면 Alzheimer씨 치매, 다경색 치매, 다발성 경화증에서는 macrocytosis가 없이도 대조군에 비해 유의하게 B<sub>12</sub> 농도가 결핍되어 있다고 보고하였고 언어기능이나 치매의 정도 행동과는 관계가 없었으나 자기공명영상(MRI)에서 뇌의 회백질, 뇌실의 변화등이 보이는바 낮은 B<sub>12</sub>는 뇌의 대사와 관련이 많은 것으로 보고하고

있다<sup>5)8)</sup>.

본연구에서 정상범위의 B<sub>12</sub> 수치보다 낮은 수치를 보인 질환은 간질의 경우이었고 다음이 기질성정신장애, 정신분열증의 순으로 이 세가지 질환은 평균 혈청 B<sub>12</sub> 농도가 가장 높은 알콜중독과 비교시 유의한 차이가 있었다.

높은 혈청 B<sub>12</sub>는 간질환, 골수증식성장애, 또는 만성 신장질환에서 증가하는 것으로 알려져 있는데 1) 본연구에서도 알콜중독환자 11명 모두에서 비정상적인 혈액학적 소견에다 만성적으로 간질환을 앓아왔기 때문인 것으로 보았고 이결과는 Carney<sup>1)</sup>의 보고와 동일하였다.

본 연구에서 연령별, 진단별로 혈청 B<sub>12</sub>가 정상범위내에서도 높고 낮은 차이가 있었으나 전체적으로 B<sub>12</sub>가 감소된 환자는 한 명도 없었다. 오히려 전대상자 206명중 50% 이상이 1000pg/ml 이상의 높은 농도를 나타내 기존의 연구들과 현저한 차이를 보이고 있어 이런 결과에 대해 세가지 면에서 고려해 볼 수 있겠다.

우선 첫째로 검사상의 실수로 생각할 수 있었으나 동시에 측정할 folic acid 수치에서는 비정상적인 높은 수치가 전혀 없었으므로 검사상의 오류로 생각할 수는 없겠다.

둘째는 Hunter등<sup>11)</sup>이 150명의 환자중 B<sub>12</sub>가 1000 pg/ml 이상 비정상적으로 올라간 환자들의 인종을 살펴보니 서부지역의 인디안이었다고 보고하였는 바 인종적으로 B<sub>12</sub> 형성이나 대사 과정에서 차이가 있는 것이 아닌가 추측이 된다. 그러나 이런 추측은 보다 더 확실한 인종간의 비교 연구가 없기 때문에 의의가 없다고 생각된다.

세째로 아주 가능성 있는 다른 한가지는 B<sub>12</sub> 측정방법의 차이로 설명할 수 있겠다. B<sub>12</sub>를 혈청에서 측정하는 방법은 그것이 bioassay이건 radioimmunoassay 이건 B<sub>12</sub>를 검사하는데는 아주 예민하고 타당도가 떨어지는 지침이 될 수 있다는 것이다. 검사실 소견에서 낮은 혈청 B<sub>12</sub>라고 나온 환자들은 실제로는 B<sub>12</sub>가 200pg/ml 이상일 수도 있다는 것이다.

따라서 생물학적으로 의의있는 B<sub>12</sub> 결핍에 대한 가장 타당성 있는 검사가 최근에 제시되고 있는데, B<sub>12</sub>가 methylmalonate와 homocysteine 대사에 필요한 Cofactor로서 작용하기 때문에 이 두가지는 대

부분의 B<sub>12</sub> 결핍환자에서 증가되어 있으므로 B<sub>12</sub> 보다는 이 두 물질을 측정하는 것이 가장 정확하다는 이론이 제시되고 있다<sup>7)</sup>.

## 2. Folic acid

Folic acid 결핍은 대개 노인환자에서 많다고 알려져 있다.

Shulman<sup>9)</sup>의 보고에서는 어느정도 정신과 입원 노인환자에서 folic acid 농도가 감소된 경우가 있었다고 하였으나 Hurdle과 Williams<sup>12)</sup>는 노인에서 folic acid 결핍은 영양부족에 의한 2차적 현상이라고 하였다. 또 가장 최근에 Hanger등<sup>26)</sup>도 일반 노인환자중 B<sub>12</sub>결핍은 7.3%인데 비해 folic acid 결핍은 1%밖에 되지 않아 연령에 따른 생리적 신경학적 변화보다는 부적합한 식사나 영향을 더 강조하였다.

Hällström<sup>23)</sup>의 보고에서는 여자에서 유의하게 folic acid 농도가 더 낮았고 연령간 비교시엔 유의한 차이가 없었다고 하였는데 본 연구에서는 남녀간 비교시 여자의 혈청 농도가 다소 높았으나 유의한 차이가 없었다. 그러나 연령별로는 나이가 들수록 folic acid 농도가 더 높았고 51~60세 사이와 11~20세 사이와 비교시엔 유의한 차이가 보여 Carney<sup>1)</sup>가 보고한 결과와 일치하였다.

Carney<sup>1)</sup>와 Reynolds등<sup>10)</sup>은 낮은 혈청 folic acid 농도를 보이는 정신장애는 기질성 정신병, 내인성 우울증, 정신분열증, 그리고 신경성 우울증 순서로 보고하였다. 그러나 Snaith<sup>27)</sup>등과 Neubauer<sup>28)</sup>는 정신증상이 있는 간질환자에서 현저히 folic acid 농도가 감소되었다고 하였고 Reynolds<sup>10)</sup>도 약물치료중인 간질환자중 정신증상이 있는 경우 30%에서 많게는 90%까지 folic acid 농도가 감소되었다고 보고하였다.

본 연구에서는 간질환자에서 혈청 folic acid 농도가 가장 낮았고 5명중 4명(80%)에서 부족된 것으로 나타나 Snaith, Neubauer, Reynolds 등의 결과와 같았다. 알콜중독의 경우엔 Carney<sup>1)</sup>의 보고와 같이 B<sub>12</sub>와 더불어 folic acid 농도가 가장 높았는데 알콜중독환자에서 합병증으로 초래된 말초성 신경염때문이었다.

혈청 folic acid 농도가 현저히 비정상적으로 결핍된(0~2.5ng/ml) 환자수는 전체 206명중 6명(2.9

%)이었는데 이전의 연구 결과들(5.2%~22.5%)<sup>1) 3) 10) 13)</sup> 보다는 낮은 비율이었으나 노인 정신과 입원 환자(1%)<sup>26)</sup> 보다는 높았다.

그러나 5.0ng/ml 이하의 감소를 보인 환자도 206명중 49명(23.8%)으로 나타나 정신장애와 folic acid 감소와의 관계를 나타냈다.

혈청 folic acid 결핍은 B<sub>12</sub>의 진정한 결핍이 없음에도 불구하고 때때로 비정상적으로 낮아 있을 수 있고 따라서 동시에 병합된 결핍 상태는 종종 순순한 hypovitaminosis B<sub>12</sub>를 잘못 나타낼수도 있다는 이론이 있다. 또한 B<sub>12</sub>-hypovitaminosis는 혈청에서 folic acid 대사물을 "trapping"함으로써 folic acid 결핍상태를 위장할 수도 있다<sup>29)</sup>.

본 연구에서 5.0ng/ml 이하의 낮은 혈청 folic acid 농도 환자 49명중 혈청 B<sub>12</sub>가 결핍된 환자는 한명도 없었으나 전체적으로 folic acid 농도가 낮을수록 B<sub>12</sub> 농도도 정상범위내에서 낮은 수치를 보였고 정상 folic acid 범위에 있는 157명중에서는 40% 이상이 정상 보다 높은 B<sub>12</sub> 농도를 나타내 혈청내 folic acid 결핍이 있다고해서 반드시 B<sub>12</sub> 결핍이 공존하는 것은 아니었다.

본 연구는 계속해서 잇달아 입원된 정신과 환자의 혈청에서만 B<sub>12</sub>와 folic acid 농도를 측정하여 주로 역학적인 면에서 조사하였고 대조군이 없이 검사실에서의 정상 수치와 비교하였다는 점에서 연구상의 문제점이 있다고 본다. 따라서 앞으로 정신질환과 B<sub>12</sub> 및 folic acid 결핍과의 원인 관계를 보다 더 명확히 규명하기 위해선 연구 대상자와 성별 및 연령이 일치된 정상대조군을 선정하여, 혈청과 뇌척수액 또는 적혈구내의 B<sub>12</sub>와 folic acid 농도를 측정하면서 동시에 B<sub>12</sub>의 진정한 결핍상태를 확인해주는 methylmalonate와 homocysteine 농도를 측정하여 비교 분석해야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

이화여자대학교 부속병원 신경정신과에 처음 입원되었던 환자 206명을 대상으로 혈청 vitamin B<sub>12</sub>와 folic acid 농도를 측정하여 각각 성별, 연령별, 진단별로 분석하였고 혈청 folic acid 감소와 vitamin B<sub>12</sub>와의 관계를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

## 1. Vitamin B<sub>12</sub>(B<sub>12</sub>)

1) B<sub>12</sub>가 결핍된 환자는 한명도 없었고 평균 혈청 B<sub>12</sub>농도는 1004.24±479.76pg/ml로 정상범위보다 다소 높았다.

2) 21~30세 사이 연령집단의 혈청 B<sub>12</sub>는 933.8±439.08pg/ml로 가장 낮았고 31~40세 사이는 1130.54±476.96pg/ml로 정상범위보다 더 높았으며 두 연령 집단 비교시 유의한 차이가 있었다(Z=2.17, p<0.05).

3) 간질의 경우 혈청 B<sub>12</sub>는 565.55±244.01pg/ml로 가장 낮았고 알콜중독의 경우는 1339.56±338.81pg/ml로 가장 높았으며 두 진단간 비교시 유의한 차이가 있었다(Z=5.8, p<0.05).

## 2. Folic acid

1) 대상환자의 평균 혈청 folic acid 농도는 8.09±4.15ng/ml로 정상범위내에 있었다.

2) 11~20세 사이 연령 집단의 혈청 folic acid는 7.32±3.36ng/ml로 가장 낮았고 51~60세 사이는 9.26±2.96ng/ml로 높았으며 두 연령 집단 비교시 유의한 차이가 있었다(Z=2.03, p<0.05).

3) 간질의 경우 혈청 folic acid는 3.92±1.36ng/ml로 가장 낮았고 알콜중독의 경우는 11.29±3.01ng/ml로 가장 높았으며 두 진단간 비교시 유의한 차이가 있었다(Z=6.74, p<0.05).

4) 혈청 folic acid가 결핍된 환자(0~2.5ng/ml)는 206명중 6명(2.9%)이었고 정신분열증 3명, 기분장애 1명, 간질이 2명이었다.

한편 folic acid가 감소된 환자(2.6~5.0ng/ml)는 206명중 49명(23.8%)이었고 진단에 따른 빈도별로는 간질이 80%로 가장 많았고 알콜중독은 한명도 없었다.

이상의 결과로 볼 때 정신장애와 혈청 B<sub>12</sub> 결핍과는 관련이 없었고 혈청 folic acid가 감소되었다고 해서 반드시 혈청 B<sub>12</sub>가 감소되지 않는 것으로 나타났다. 그러나 정신장애와 혈청 folic acid 결핍과는 관련이 있는 것으로 나타났다.

## References

1) Carney MWP : Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Brit med J* 1967 : 4 : 512-516

- 2) Källström B and Nylof R : Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in psychiatric disorders. *Acta Psychiat Scand* 1969 : 45 : 137-152
- 3) Carney MWP and Sheffield BF : Serum folic acid and B<sub>12</sub> in 272 psychiatric inpatients. *Psychol Med* 1978 : 8 : 139-144
- 4) Nijst TQ, Wevers RA, Schoonderwaldt HC, et al : Vitamin B<sub>12</sub> and folate concentration in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference of multiple sclerosis and dementia. *Jour Neurol Neurosurg and Psychiat* 1990 : 53 : 951-954
- 5) Basun H, Forsel LG, Bendz R, et al : Cobalamin in blood and cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and related disorders. *Dementia* 1991 : 2(6) : 324-332
- 6) Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, et al : Vitamin B<sub>12</sub> metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992 : 49(6) : 649-656
- 7) Goodkin DE, Jacobsen DW, Green R : Biologically significant serum vitamin B<sub>12</sub> deficiency in multiple sclerosis inadequately documented. *Arch Neurol* 1992 : 49(7) : 683-684
- 8) Petersen JW : Vitamin B<sub>12</sub> in the serum and cerebrospinal fluid in neurological disease. *Acta Neurol Scand* 1962 : 38 : 241-255
- 9) Shulman R : A Survey of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an elderly psychiatric population. *Brit J Psychiat* 1967 : 113 : 241-251
- 10) Reynolds EH, Preece JM and Johnson AL : Folate metabolism in epileptic and psychiatric patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1971 : 34 : 721-732
- 11) Hunter R, Jones M, Jones TG, et al : Serum B<sub>12</sub> and folate concentrations in mental patients. *Brit J Psychiat* 1967 : 113 : 1291-1295
- 12) Hurdle ADF and Williams TCG : Folic acid deficiency in elderly patients admitted to hospital. *Brit Med J* 1966 : 2 : 202-205
- 13) Jensen ON and Olesen OV : Folic acid concentrations in psychiatric patients. *Acta Psychiat Scand* 1969 : 45 : 289-294
- 14) Coppen A and Saleh A : Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy. 1982 : 141 : 87-89
- 15) Carney MWP and Sheffield BF : Associations of sub-normal folate and B<sub>12</sub> and effects of replacement therapy. *J Nerv Ment Dis* 1970 : 150 : 404-412
- 16) 연규월 · 우행원 : 정신과 입원 환자의 혈청 folate



- 농도에 관한 연구. 이화의대지 1992 : 15(2) : 101-108
- 17) American Psychiatric Association : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC : APA, 1980*
  - 18) Girdwood RH, Thomson AD and Williamson J : *Folate status in the elderly. Brit Med J 1967 : 2 : 670-672*
  - 19) Hansen T, Rafaelsen OJ, Rodbro P : *Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in psychiatry. Lancet 1966 : 2 : 965*
  - 20) Henderson JG, Strachan RW, Beck JS, et al : *The anti-gastric-antibody test as a screening procedure for vitamin B<sub>12</sub> deficiency in psychiatric practice. Lancet 1966 : 2 : 809-813*
  - 21) Carney MWP : *Serum vitamin B<sub>12</sub> values in psychiatric inpatients. Dis Nerv Syst 1970 : August : 566-569*
  - 22) Edwin E, Holten K, Norum KR, et al : *Vitamin B<sub>12</sub> hypovitaminosis in mental disease. Acta Med Scand 1965 : 177 : 689-699*
  - 23) Hällström T : *Serum B<sub>12</sub> and folate concentrations in mental patients. Acta Psychiat Scand 1969 : 45 : 19-36*
  - 24) Murphy F, Scrivastava PC, Varadi S, et al : *Screening of psychiatric patients for hypovitaminosis B<sub>12</sub>. Brit Med J 1969 : 63 : 559-560*
  - 25) Hunter R and Matthews DM : *Mental symptoms in vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Lancet 1965 : 2 : 738*
  - 26) Hanger HC, Sainsbury R, Gilchrist NL, et al : *A community study of vitamin B<sub>12</sub> and folate levels in the elderly. J Am Geriat Soc 1991 : 39(12) : 1155-1159*
  - 27) Snaith RP, Mehta S and Raby AH : *Serum folate and vitamin B<sub>12</sub> in epileptics with and without mental illness. Brit J Psychiat 1970 : 116 : 179-183*
  - 28) Neubauer C : *Mental deterioration in epilepsy due to folate deficiency. Brit Med J 1970 : 2 : 759-761*
  - 29) Johnson S, Swaminathan SP, Baker ST : *Changes in serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with megaloblastic anemia treated with folic acid. J Clin Path 1962 : 15 : 274-277*