

Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase 결핍 환자에서 A형 간염 후 발생한 용혈성 빈혈과 급성 신부전증 1예

제갈동욱¹ · 오은지¹ · 박연준¹ · 한경자¹ · 이승원² · 박종원²

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

Acute Hemolysis and Renal Failure caused by Hepatitis A Infection with Underlying Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

Dong Wook Jekarl, M.D.¹, Eun-Jee Oh, M.D.¹, Yeon-Joon Park, M.D.¹, KyungJa Han, M.D.¹, Sung Won Lee, M.D.², and Chong-Won Park, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Although glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common enzyme disorder worldwide, it has rarely been reported among Korean. The patient was previously healthy 39 yr old male who showed severe hemolytic anemia and acute renal failure accompanied by hyper-bilirubinemia after hepatitis A infection. The additional studies for differential diagnosis of hemolytic anemia showed a moderate deficiency of G6PD enzyme. Because hepatitis A infection in patient with G6PD deficiency present much more severe clinical symptoms, G6PD enzyme should be examined in patients with triggering factors of hemolysis such as hepatitis A infection. (*Korean J Lab Med* 2007;27:188-91)

Key Words : *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Hepatitis A virus, Hemolytic anemia, Acute renal failure*

서 론

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 결핍은 가장 흔한 효소 결핍 질환으로 알려져 있다. 전 세계적으로 6-7%의 유병률을 보이고 있으며, 국가마다 0.1%에서 30%까지 다양하게 보고되고 있으나[1], 한국에서는 유병률이 0.9%에서 3.5% 정도로 낮게 보고되고 있다[2]. G6PD 결핍은 신생아 황달, 급성 및 만성 용혈성 빈혈을 일으키지만, 평소에는 대부분 증상이 없고 감염, 약제 등의 스트레스에 의해 용혈이 발생한다.

A형 간염 바이러스는 급성 간염의 흔한 원인으로, 1990년대 초 기에는 국내 A형 간염 발생이 저조하였으나[3] 최근 전국적으로 증가 추세에 있다. 급성 A형 간염은 예후가 양호하고 합병증 역시 간에 국한되는 경우가 대부분이며, 급성 신부전증을 동반한 급성 A형 간염은 드물게 보고되고 있다[4]. G6PD 결핍 환자에서 A형 간염 발생에 대한 외국문헌보고는 있으나[5], 국내에서는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 평소 건강하던 G6PD 결핍 환자에서 A형 간염과 동반된 용혈성 빈혈과 급성 신부전 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수 : 2006년 10월 31일 접수번호 : KJLM1999
수정본접수 : 2007년 4월 2일
게재승인일 : 2007년 5월 18일
교 신 자 : 오 은 지
우 137-701 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 강남성모병원 진단검사의학과
전화 : 02-590-2221, Fax : 02-590-2547
E-mail : ejoh@catholic.ac.kr

증 례

환자 : 39세 남자
주소 : 황달과 5일 전부터 시작된 근육통

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 흡연력 및 음주력 없음.

현병력 : 5일간의 근육통, 황달로 내원한 후 증상이 악화되어 전격성 간염 의심하에 본원에 전원되었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 150/90 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.9°C였으며, 의식은 저하되어 있었고 급성 병색을 보였다. 공막 황달 소견은 관찰되었으나 인후에 발적 소견 없었고, 입과 혀는 말라 있지 않았다. 흉부 및 심장 청진상 이상 소견 없었다. 복부 촉진상 압통, 반발 압통, 종괴의 소견은 없었고 간, 비종대 소견도 없었다. 전신 피부 황달 소견이 보이고 있었으나 신경학적 검사에서 파득 진전(flapping tremor)은 없었다.

검사소견 : 일반혈액검사에서 백혈구 수 $119.2 \times 10^9/L$ (유헤적혈구를 고려한 수정 백혈구 수 $110.1 \times 10^9/L$), 혈색소 3.7 g/dL, 혈소판 수 $677 \times 10^9/L$, 망상적혈구 12.1%, 합토클로빈 26 mg/dL (참고치 45-199)이었다. 말초혈액 도말 검사에서 골수구, 후골수구, 분열적혈구(schistocyte)가 관찰되었고 유헤적혈구는 100개의 백혈구를 관찰하는 동안 8개 관찰되었으며, 백혈구 감별 계산에서 골수구 10%, 후골수구 9%, 중성구 62%, 림프구 9%, 단구 10%, 호중구 2%이었다. 골수검사에서 세포충실도는 60-70%로 정상하였고, 골수계 및 적혈구계 세포비율(M:E ratio)은 1:2로 적혈구계 증가 소견을 보였다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 16.6초(INR 1.47)이었다. 소변검사에서 빌리루빈(3+), 잠혈(3+), 단백뇨(4+)였고 요침사 검사에서 백혈구 3-5/HPF, 적혈구 6-8/HPF 소견을 보였으며, 골수, 소변, 대변, 혈액 세균 배양검사의 결과는 음성이었다. 생화학 검사에서 AST 846 IU/L, ALT 1221 IU/L, 총 빌리루빈 67.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 29.1 mg/dL, 혈중 요소 질소 82.6 mg/dL, 크레아티닌 4.49 mg/dL, 총 단백 5.5 g/dL, 알부민 3.78 g/dL, 혈당 238 mg/dL, 암모니아 445 $\mu g/dL$ (참고치 20-80)이었다. 바이러스 검사에서 HBsAg 음성, Anti-HBs 양성, Anti-HBc IgM 음성, Anti-HCV 음성, anti-CMV IgM 음성, anti-EBV IgM 음성이었으나 Anti-HAV IgM 양성이었다. 용혈성 빈혈의 원인을 감별

하기 위해 실시한 Parvovirus B19 IgM, anti-Mycoplasma, 직접 항글로불린 검사, 간접 항글로불린 검사, 한랭항체 검사는 모두 음성이었고, G6PD 정량 검사 결과는 $64 U/10^{12}RBC$ (참고치 $146-376 U/10^{12}RBC$)로 43% 감소한 소견을 보였으며, WHO 분류기준[1]의 Class III, Moderate에 해당하였다.

치료 및 경과 : 환자는 입원 당일 혈장 교환술과 혈액투석을 시작하였으며, 입원 30일에 Hb 7.9 g/dL, AST 30 IU/L, ALT 123 IU/L, 총 빌리루빈 2.63 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL으로 호전되었다. 발병 60일째 외래 추적 검사 결과 혈색소 9.7 g/dL, AST 16 IU/L, ALT 16 IU/L, 총 빌리루빈 0.75 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL였다. 발병 9개월 후 검사 결과는 혈색소 11.8 g/dL, AST 30 IU/L, ALT 43 IU/L, 총 빌리루빈 1.37 mg/dL, 크레아티닌 1.27 mg/dL였다.

고 찰

G6PD 결핍은 가장 흔한 적혈구 효소 결핍 질환으로서 X-염색체 열성으로 유전되고 인종, 성별에 따라 중증도의 차이가 있다. 정상 상태에서는 효소의 3%만 이용되므로 대부분의 환자에서 증상이 없으나, 감염, 약제 등으로 산화성 스트레스가 유발되면 NADPH 생성장애로 세포 내 산화물질이 축적되고 용혈이 발생한다. 신체 내의 다른 세포와 달리 적혈구에서 NADPH를 생산하는 대사 경로는 G6PD를 경유하는 것이 유일하므로 상대적으로 산화성 스트레스에 취약하다[6]. 효소의 활성도는 남자 환자와 동형접합체 여자에서 활성도가 5% 이하로 저하되어 있으나, 이형접합체 여자에서는 효소 활성도가 다양하게 보고되고 있다[6]. G6PD 결핍은 유전 질환이므로, 진단시 본인과 모계 가족을 조사해야 하나 본 증례의 환자는 어렸을 때 입양되었으므로 가족력에 대한 조사를 실시할 수 없었다.

G6PD 유전자는 13개의 엑손(exon)으로 구성되며 20 Kb 크기의 유전자 서열이 밝혀져 있다[7]. 300여 개 이상의 다양한 유전

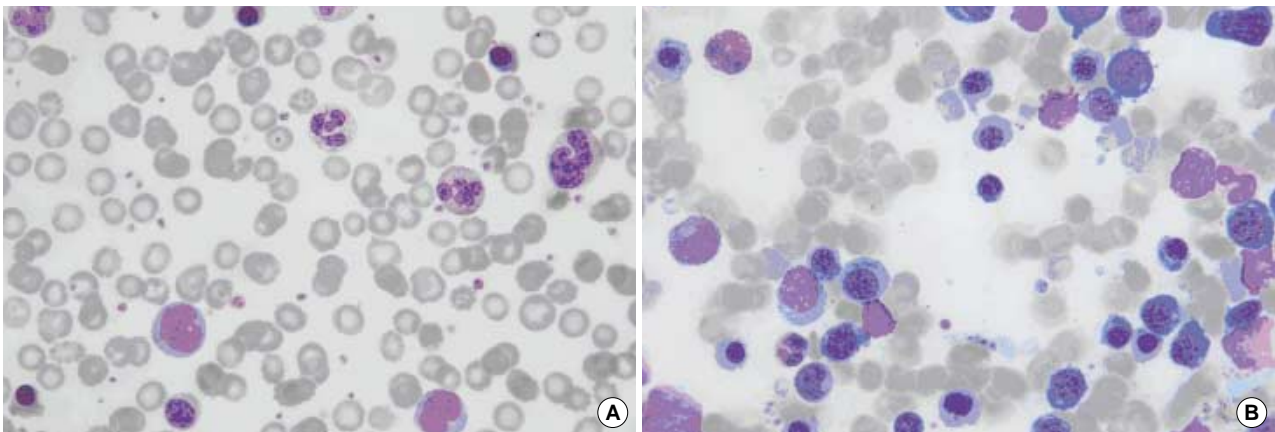


Fig. 1. Leukoerythroblastic reaction and thrombocytosis in peripheral blood smear (A) (Wright Giemsa stain, $\times 400$). Normal cellularity with erythroid hyperplasia in bone marrow aspirate smear (B) ($\times 1,000$).

형이 보고되었으며, 본 증례가 포함된 WHO Class III에 해당하는 유전자 이상으로는 854번 염기서열이 Guanine에서 Adenine으로 치환되어 있는 Montalbano형, 466번 염기서열이 Guanine에서 Adenine으로 치환된 Ilesha형 등이 있다[6].

G6PD 결핍증 용혈성 빈혈환자의 말초 혈액 도말 시 용혈에 의한 적혈구 파편, 교합 세포(bite cell), 다엽성, 구상적혈구, 소구성 저색소성 적혈구와 산화물결인 methemoglobin이 침착된 Heinz body 외에 망상 적혈구 증가가 관찰될 수 있다[11]. 이 밖에도 효소 활성도를 측정하거나 유전자 염기서열을 분석하여 확진이 가능하다[6, 8]. 효소 활성도 측정은 NADP⁺에서 NADPH가 생성되는 것을 분광 광도계(spectrophotometer)로 측정하여 진단하는데 [9], 본 증례의 환자는 효소 활성도가 43% 저하된 것으로 측정되어 세계 보건기구 분류 중 Class III에 해당하는 소견을 보였다. 용혈 시기에 효소 활성도를 측정하면 효소 활성도가 정상으로 나올 수 있는데, 이는 Class IV 등에서 증상이 경한 경우 효소가 결핍된 적혈구들은 이미 파괴되고 정상 적혈구만 남아있기 때문이다. 이때에는 1주 혹은 2주 후에 다시 효소 활성도를 측정하거나 가족들을 측정하면 진단에 도움이 된다. Class II, III에서의 경우에는 증상이 심하므로 용혈된 적혈구 외에 남아 있는 적혈구에서도 G6PD가 결핍되어 있기 때문에 상대적으로 진단이 용이하다 [6, 10]. 그럼에도 불구하고 남자 동형접합체나 여성 이형접합체는 G6PD 결핍이 심하지 않으므로 효소 활성도 측정으로는 어려움이 있으므로 이때에는 유전자 염기서열 분석으로 확진할 수 있다.

A형 간염의 임상 양상은 감염은 되었으나 모르고 지나가는 경우, 경한 증상을 보이는 경우, 황달을 동반하고 임상적으로 치료가 필요한 경우 등이 있고 합병증은 적으며 예후는 좋다고 알려져 있다[11]. A형 간염 환자에서 나타날 수 있는 합병증인 자가 면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 심낭염, 간부전, 급성 신부전 등은 드물게 보고되고 있다[12-16].

G6PD 결핍 환자에서 A형 간염에 이환 되면 초기 증상은 간부전을 의심할 만큼 심한 증상을 보이며[5] 병원에 입원하는 기간도 길어지거나 대개 합병증 없이 치료되고, 간부전, 급성 신부전의 합병증이 있어도 예후는 좋다고 보고되어 있다[17]. A형 간염과 용혈성 빈혈로 인한 빌리루빈의 상승은 각각 30 mg/dL, 4 mg/dL 정도 밖에 되지 않으나, G6PD 결핍이 기저 질환으로 있을 때에는 50-60 mg/dL 이상으로 상승한다는 보고가 있다[18]. 또한 Gotsman과 Muszkat은 급성 간염 환자를 G6PD 결핍이 있는 군과 없는 군으로 분류하여 간염의 임상 양상을 비교한 보고에서, G6PD 결핍을 동반한 급성 간염 환자에서 더 심한 초기 급성 간염 증상과 합병증을 보인다고 보고하였다. 본 증례에서도 총 빌리루빈 67.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 29.1 mg/dL로서 용혈과 함께 심한 간세포 손상 소견을 보였다. 이는 용혈에 의한 빌리루빈 상승과 더불어, 간 세포 내의 G6PD 결핍으로 인해 빌리루빈 대사에 지장을 받아 생기는 것으로 추측된다[17].

A형 간염에서 신장 침범은 단백뇨, 현미경적 혈뇨 등을 동반하며 드물게 신부전에 이를 수 있다고 보고되어 있으며[16], 본 증

례에서도 단백뇨, 혈뇨 및 혈청 요산과 크레아티닌이 증가되어 있고, 분획성 나트륨 배설률(FENa)은 26%로 상승하여 급성 신부전 소견을 보였다. 신부전 발생기전으로는 빌리루빈이 신장 혈관을 감작시켜서 혈관 내에 있는 인자들을 활성화 시킨 후 과도한 수축을 유발하여 신부전을 일으키거나[19, 20], 면역 복합체가 신장을 침범하여 사구체 신염을 일으키고[14, 21, 22], 혈중 헤모글로빈의 증가에 의한 것으로도 설명될 수 있다[23].

비록 한국에서는 G6PD 결핍이 드물게 보고되고 있으나 바이러스 간염의 호발 지역이고, G6PD 결핍 환자에서는 심한 간염 양상과 합병증을 동반할 수 있으므로, 심한 고빌리루빈 혈증의 소견이 보일 때, G6PD 검사가 필요하다고 생각한다.

요 약

Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) 결핍은 효소 결핍질환 중 가장 흔한 질환이지만, 한국에서는 드문 질환이다. 환자는 평소에 건강하던 39세 남자로 급성 A형 간염에 이환된 후, 고빌리루빈 혈증을 동반한 심한 용혈성 빈혈과 급성 신부전 등의 합병증 소견을 보였다. 용혈성 빈혈의 감별을 위해 시행한 G6PD 검사에서 중등도(moderate) 결핍이 확인되었다. G6PD 결핍 환자에서 A형 간염이 동반된 경우 심한 간염 양상과 합병증을 동반할 수 있으므로, A형 간염과 같은 유발 인자가 있고, 고빌리루빈 혈증과 용혈 현상을 보이는 환자에서는 G6PD 검사가 필요하다.

참고문헌

1. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ 1989;67:601-11.
2. Kim MK, Yang CH, Kang SH, Lyu CJ, Kim KY. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-report of 4 cases. J Korean Med Sci 1992; 7:71-5.
3. Yoon SK. Clinical significance of outbreak of hepatitis A virus infection in endemic area with hepatitis B and C virus infection. Korean J Gastroenterol 2006;47:173-5. (윤승규. B형 및 C형 간염 호발지역에서 급성 A형 간염 증가의 임상 의의. 대한소화기학회지 2006;47:173-5.)
4. Lee DH, Kim JK, Chung HS, Ryu HJ, Moon SJ, Ahn SH, et al. A case of acute renal failure associated with acute fulminant hepatitis A. Korean J Nephrol 2006;25:103-8. (이동형, 김자경, 정현수, 류한작, 문성진, 안상훈 등. 급성 A형 전격성 간염(Fulminant Hepatitis)과 동반된 급성 신부전증 1예. 대한신장학회지 2006;25:103-8.)
5. Berry E and Melmed RN. Infectious hepatitis and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Isr J Med Sci 1977;13:600-3.
6. Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994;84:3613-36.

7. Chen EY, Cheng A, Lee A, Kuang WJ, Hillier L, Green P, et al. Sequence of human glucose-6-phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome. *Genomics* 1991;10:792-800.
8. The Korean Society for Laboratory Medicine, ed. *Laboratory Medicine (Clinical pathology)*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book, 2003: 225-7. (대한진단검사의학회. 진단검사의학. 3판. 고려의학 2003:225-7.)
9. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005;72:1277-82.
10. Lewis SM, Bain BJ, eds. *Dacie and Lewis practical haematology*. 10th ed. Philadelphia: Chrchill Livingstone, 2006:216-26.
11. Choi JA, Kim SY, Suh BK, Lee WB, Lee BC. A case of Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency with chronic Hepatitis B. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 1998;3:90-5. (최정아, 김소영, 서병규, 이원배, 이병철. 만성 B형 간염을 동반한 Glucose-6-Phosphate dehydrogenase 결핍증 1예. 대한소아내분비학회지 1998;3:90-5.)
12. Tibble JA, Ireland A, Duncan JR. Acute auto immune haemolytic anaemia secondary to hepatitis A infection. *Clin Lab Haematol* 1997; 19:73-5.
13. Beyazit Y, Guven GS, Kekilli M, Koklu S, Yolcu OF, Shorbagi A. Acute pericarditis and renal failure complicating acute hepatitis A infection. *South Med J* 2006;99:82-4.
14. Zikos D, Grewal KS, Craig K, Cheng JC, Peterson DR, Fisher KA. Nephrotic syndrome and acute renal failure associated with hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1995;90:295-8.
15. Urganci N, Akyildiz B, Yildirmak Y, Ozbay G. A case of autoimmune hepatitis and autoimmune hemolytic anemia following hepatitis A infection. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:204-7.
16. Cakir B, Teksam M, Tarhan NC, Isiklar I, Tutar NU, Ozcay F, et al. Unusual MDCT and sonography findings in fulminant hepatic failure resulting from hepatitis A infection. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1033-5.
17. Gotsman I and Muszkat M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1239-43.
18. Huo TI, Wu JC, Chiu CF, Lee SD. Severe hyperbilirubinemia due to acute hepatitis A superimposed on a chronic hepatitis B carrier with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:158-9.
19. Green J and Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1853-71.
20. Wong F. Liver and kidney diseases. *Clin Liver Dis* 2002;6:981-1011.
21. Lee HS, Choi Y, Yu SH, Koh HI, Kim MJ, Ko KW. A renal biopsy study of hepatitis B virus-associated nephropathy in Korea. *Kidney Int* 1988;34:537-43.
22. Ohsawa I, Uehara Y, Hashimoto S, Endo M, Fujita T, Ohi H. Auto-immune hemolytic anemia occurred prior to evident nephropathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection: case report. *BMC Nephrol* 2003;4:7.
23. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:37-52.