

유전용혈빈혈

Hereditary Hemolytic Anemia

하 정 옥

영남의대 소아과

Jeong Ok Hah, MD

Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine

E-mail : johah@med.yu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 908 - 19

Abstract

The hereditary hemolytic anemia (HHA) can be classified into three types according to the pathogenesis: RBC membrane defects, hemoglobinopathies, and RBC enzymopathies. Clinical characteristics of these three types of HHA are presented briefly in this paper. In Korea, HHA due to RBC membrane defect such as hereditary spherocytosis had been relatively well recognized, while HHA due to hemoglobinopathies and RBC enzymopathies had been considered rare. However, with the recent development of molecular testing, β thalassemia, G6PD and pyruvate kinase deficiency have been reported with identification of disease-causing mutations. If a patient with microcytic hypochromic anemia shows unproportionally low MCV or MCH or refractory to iron therapy, hemoglobin electrophoresis and gene study for thalassemia or other unstable hemoglobinopathies are needed. It should be noted that the recent population migration to Korea from the regions where hemoglobinopathies or enzymopathies are prevalent warrants considering a broad spectrum of etiologies for the diagnosis of HHA.

Keywords : Hereditary hemolytic anemia; RBC membrane defect; Hemoglobinopathy; RBC enzymopathy

핵심용어 : 유전용혈빈혈; 적혈구막질환; 혈색소이상증; 적혈구효소이상증

서론

적혈구가 정상적인 수명보다 일찍 파괴되어 순환 혈액에서 제거됨으로써 생기게 되는 용혈빈혈 중 유전적으로 발생하는 용혈빈혈은 대부분 적혈구 자체의 결함, 즉 적혈구 막, 혈색소의 이상, 그리고 적혈구 막을 유지하는데 필요한 효소 결핍에 의하여 생길 수 있다. 우리나라에서 보고된 유전용혈빈혈의 원인으로는 적혈구 막의 이상에 의한 것이 대부분이며 그 중 가장 많은 것이 유전구형적혈구증이고, 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 경우는 상대적으로 드문 편이다(1). 그러나 최근에는 임상 및 분자진단, 유전자검사를 통하여 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 진단이 발전, 가능하게 되어 이에 대한 보고가 증가하는 추세이다(2~6). 유전용혈빈혈의 각 원인에 대한 이해를 돕고,

임상적, 진단적 특성 및 접근방법에 대하여 살펴보고자 한다.

적혈구막 질환

적혈구막은 지질과 단백질로 구성되어 있으며 적혈구막 골격을 이루는 단백질에는 스펙트린, 액틴, tropomyosin, tropomodulin, adducin, ankyrin, 단백질 4.1, dematin(단백질 4.9), band 3의 일부, 단백질 4.2 등이 있고 이 중 스펙트린, 액틴, 단백질 4.1, dematin이 골격의 핵심이다. 이와 같은 단백질의 유전자 이상으로 적혈구막 구조에 유전적 결함이 생기면, 적혈구 표면적/용적의 비가 감소하여 변형 능력이 감소, 유연성이 상실되며 형태학적 이상을 보이고 비장에서 조기에 적혈구 용혈이 일어나게 된다.

1. 유전구형적혈구증(Hereditary Spherocytosis)

적혈구막의 이상으로 생기는 유전용혈빈혈의 원인 중 가장 흔한 것으로 특히 북유럽에서 흔하고(1/5,000) 우리나라에서도 많이 보고되고 있다(3).

유전양식은 주로 상염색체 우성 유전이나, 약 25%에서 돌연변이 또는 상염색체 열성에 의하여 발생되며 이 경우에는 가족력이 없다.

스펙트린, ankyrin, 단백질 4.2, band 3 등의 결함으로 인하여 구형(sphere)을 보이며, 이 구형 적혈구는 양이온에 대한 투과력, ATP 이용, 해당대사(glycolysis)가 증가하며 탄력성이 적어 비장 통과 시에 쉽게 파괴, 용혈이 일어나게 된다.

1) 임상증상

창백, 황달, 비장비대, 성장장애 등이 나타날 수 있는

데, 이러한 증상은 용혈의 정도, 골수의 보상기능, 간의 대사능력에 따라 나타나는 시기와 임상양상이 다르다. 심한 경우 신생아기에 빈혈과 고빌리루빈혈증을 일으킬 수도 있으며, 용혈이 경하면 어른이 될 때까지 증상이 없는 경우도 있다. 만성적인 용혈로 인하여 골수기능이 지속적으로 증가되면 두개골의 판간층(diploe)과 다른 뼈의 수질(medulla)이 확장될 수 있다. 비장비대는 대개 영아기 이후에 나타나고, 담즙 색소 생산의 증가로 인하여 색소성 담석의 발생이 증가하며 10세가 지나면 급격히 증가하여 비장절제술을 하지 않으면 50% 정도에서 발생하지만 증상은 대부분 없다. 용혈위기(hemolytic crisis)와 골수무형성위기(aplastic crisis)가 합병증으로 생길 수 있다. 용혈위기는 대개 6세 이하의 소아에서 바이러스 감염 후 황달, 비장비대, 빈혈, 그물적혈구 증가가 평소보다 일시적으로 더 증가되는 경우로서 대개는 치료 없이 좋아지지만 수혈이 필요할 수도 있다. 골수무형성위기는 parvovirus B19 감염으로 인하여 골수의 적혈구 조혈모세포가 선택적으로 억제됨으로써 생기는 위기로, 심한 빈혈이 있는데도 그물적혈구는 감소되어 나타나며 고박출성 심부전, 저산소증, 심혈관 허탈로 인하여 사망할 수도 있는 위험한 합병증이다(2, 7, 8).

2) 검사 소견 및 감별 진단

혈색소는 대개 6~10g/dL이고 정상일 수도 있으며 그물적혈구가 증가하고 고빌리루빈혈증이 나타난다. 말초혈액소견에서 특징적인 구형적혈구와 다염성(polychromatophilic) 그물적혈구가 증가하고 평균적혈구용적(MCV)은 정상이거나 약간 감소되고, 평균적혈구혈색소농도(MCHC)는 간혹 증가되어 있다. 간접 빌리루빈이 증가하고, 합토클로빈(haptoglobin)이 감소하며 담석이 생길 수 있다. 삼투압취약성검사(osmotic fragility test)

가 진단에 도움이 되는데, 이 검사는 정상 적혈구는 충분한 세포막 표면적을 가지고 있으므로 생리적 식염수의 절반 농도인 0.4% NaCl에서도 생존하지만 구형적혈구는 그 이상의 농도에서도 최대로 팽창되어 용혈이 쉽게 일어나는 원리를 이용한 것이다. 삼투압 취약성의 증가는 질환의 심한 정도와 관련이 있어서 경한 유전구형적혈구증에서는 정상소견을 보일 수도 있는데, 이런 경우에는 포도당 첨가 및 미첨가 상태에서 37℃, 보육기에 24~48시간 항온 보관 후 용혈 정도를 비색법으로 측정하는 자가 용혈검사(autohemolysis)를 시행하면 보완할 수 있다. 정상 적혈구는 용혈이 4% 이하인데 비하여 구형적혈구증에서는 10~50%로 용혈이 더 증가되는데, 포도당을 첨가한 경우 용혈의 정도가 정상과 같게 나타난다. 용혈 이상이 포도당 첨가로 교정되지 않을 경우에는 적혈구막 이상보다는 적혈구 대사 이상일 가능성이 많으므로 이에 대한 검사를 시행할 필요가 있다. 젤 전기영동과 농도계 분석을 이용하여 적혈구막의 특정 단백질을 80% 정도에서 밝혀 낼 수 있다.

감별진단은 다른 원인으로 구형적혈구가 증가한 경우에 필요한데, 주로 적혈구 항체와 연관된 면역용혈빈혈이 있을 때 필요하며 이 경우에는 직접 콕스(Coombs) 검사가 양성이므로 감별 할 수 있다. 가족 중에 빈혈이나 비장 절제술을 받은 가족력이 있을 때도 도움이 된다. 심한 화상, 클로스트리듐(*Clostridium*) 패혈증, Wilson병 등에서도 일시적인 용혈성 빈혈과 같이 구형적혈구가 나타날 수 있으므로 감별을 요한다.

3) 치 료

진단이 되면, 용혈위기와 골수무형성위기가 합병증으로 생길 수 있다는 것을 반드시 보호자에게 설명을 해야 한다. 또한 이차적으로 발생하는 엽산 부족을 방지하기

위하여 비장절제 전에는 엽산 0.5~1.0mg/일을 투여해야 한다.

비장절제술이 가장 좋은 치료법으로 인정받고 있으며, 복강경을 이용한 비장절제를 할 수도 있고 부분 비장절제로 증상의 호전과 동시에 비장의 탐식과 면역기능도 보존할 수 있다는 보고도 있다. 패혈증의 위험 때문에 5~6세 이후에, 그러나 담석 발생빈도가 높아지는 10세 이전에, 시행하는 것이 바람직하나 증상이 경하여 혈색소가 10g/dL 이상, 그물적혈구 수가 10% 미만일 때는 비장절제를 권하지 않고, 증상이 심하여 수혈에 의존하면서 합병증이 조기에 나타날 때에는 5세 이전에도 시행할 수 있다. 비장절제 이전에 피막성 세균인 폐렴구균, B형 헤모필루스, 수막구균에 대한 예방접종을 하고 수술 후에도 예방적으로 페니실린을 경구투여 하여야 한다.

2. 유전타원형적혈구증(Hereditary Elliptocytosis)

유전타원형적혈구증도 적혈구막 골격구조의 이상으로 인하여 생기는데, 아프리카와 지중해에 흔하며 우리나라에서는 흔치 않은 질환이다. 유전타원형적혈구증과 이와 연관이 있는 유전열성변형적혈구증가증은 골격구조 이상부위가 여러가지이므로 임상적, 생화학적, 유전학적으로 다양하게 나타나 무증상 보인자로부터 심한 용혈로 신생아기부터 용혈빈혈을 일으키기도 한다. 상염색체 우성으로 유전되며 자연적 돌연변이율이 높다. 유전열성변형적혈구증가증은 상염색체 열성 유전되는 것으로 추정된다.

스펙트린, 단백질 4.1, glycophorin C 등의 결함으로 발병하며 일반적으로 구형적혈구증에 비하여 용혈 현상이 경한 이유는 긴 모양의 타원적혈구가 비장을 통과할 수 있는 기회가 많고 타원적혈구막의 투과성 장애의 정도가 적기 때문인 것으로 생각된다.

1) 임상증상

대부분 빈혈 증상을 보이지 않고 약 10~15%에서만 빈혈을 동반한 용혈현상을 보여, 우연히 혈액검사에서 발견되는 경우가 많다. 만성 용혈이 있는 환자들은 구형적 혈구증에서 나타나는 임상소견과 비슷하여 골 변화가 나타나고 담석증이 올 수 있으며, 골수무형성위기도 보고되고 있다. 가장 심한 형태가 유전열성변형적혈구증가증으로 중등도 내지 중증도의 용혈현상을 나타내며 비장비대, 빌리루빈 증가 및 황달을 동반하게 된다.

2) 검사소견

말초혈액도말표본에서 타원모양의 적혈구가 15% 이상 나타나면 진단할 수 있다.

3) 치 료

유전구형적혈구증과 동일하다. 이 외에도 적혈구막 골격의 결함으로 인한 유전용혈빈혈에는 적혈구 central pallor의 모양이 길게 입모양을 한 유전유구적혈구증가증(hereditary stomatocytosis)과 적혈구가 위축되거나 무딘뿔모양을 한 유전건조적혈구증가증(hereditary xerocytosis)이 있다.

혈색소이상증

정상 혈색소는 헴(heme)과 글로빈(globin)으로 구성되고, 글로빈은 α 와 α , β 와 β , 두 쌍의 폴리펩티드 사슬로 이루어지며, 출생 후에는 혈색소 A($\alpha_2\beta_2$), 혈색소 F($\alpha_2\gamma_2$)와 혈색소 A₂($\alpha_2\delta_2$)가 나타나는데, 이 중에 한 개의 아미노산 배열이 뉴클레오티드의 대치, 결손, 삽입 등의 구조 이상으로 바뀌면 혈색소이상증을 일으키게 된다.

유전성 혈색소질환은 지중해빈혈증후군과 비정상혈색

소증으로 나눌 수 있으며, 지중해빈혈증후군은 혈색소를 구성하는 글로빈사슬의 결핍에 의한 양적인 불균형에 의하여 발생하고, 비정상혈색소증은 글로빈사슬의 구조적 이상에 의하여 발생하게 된다.

1. 지중해빈혈증후군

전령(messenger) RNA 이상으로 인하여 혈색소 폴리펩티드 사슬 생성에 이상이 생겨, 글로빈사슬의 결핍에 의하여 두 종류의 글로빈 사슬에 양적인 불균형이 생기므로써 발생하는 유전성 저색소성 빈혈로 여러가지 형태가 있다.

지중해 연안, 동남아시아, 아프리카 일부, 인도, 중국 등에서 다발하는데, 전 세계적으로 발생하고 있으며 세계 인구의 이등으로 발생지역이 확산되고 있는데 우리나라에서도 적지 않게 보고되고 있다(2, 4, 9~11).

1) β 지중해빈혈증후군

β 글로빈 유전자의 이상, 즉 대부분 점돌연변이 혹은 일부 결실에 의하여 β 글로빈이 α 글로빈에 비하여 양적으로 부족하여 발생한다. 점돌연변이는 약 200 종이 알려져 있고(12), 열성 유전을 하는데, 일부 돌연변이는 상염색체 우성으로 유전하며, 이형접합체이면서 중간 정도의 심한 임상증상을 나타낸다. β 지중해빈혈증의 단백질 표현 대립유전자에는 β^0 와 β^+ 2가지가 있는데, 전자는 β 글로빈사슬의 생산이 완전히 되지 않는 형이고, 후자는 그 생산이 일부 감소된 형이다.

① 임상증상

심한 증상을 나타내는 중증부터 무증상인 보인자까지 다양하게 나타날 수 있다. 중증인 경우 생후 수 개월부터 빈혈이 나타나는데, 혈색소가 2~3g/dL로 낮아 창백하

고, 철분 침착과 황달로 인하여 녹색색 얼굴로 나타나며, 간비비대, 성장지연, 당뇨병, 심질환 등이 합병될 수 있다. 골수의 수질(medulla)과 골수 외(extramedullary) 조혈이 증가하여 뼈가 얇아지고 병적 골절의 위험이 증가하며, 얼굴과 머리의 골 형성이 특이해진다. 적절한 수혈로 농축혈 15~20mL/kg을 4~5주마다 수혈해 줌으로써 혈색소를 10g/dL 이상으로 유지시키면 정상적으로 성장할 수 있으나, 반복되는 수혈로 인하여 철분이 조직 내에 침착함으로써 간, 심장, 내분비계에 이상이 나타나므로 이의 예방을 위하여 과도한 철분은 킬레이트요법으로 체외 배설시켜야 한다. 철분 제거 치료를 받지 않으면 20대에 주로 심부전으로 사망하게 된다. 중간 지중해빈혈증인 경우 발병 연령이 중증인 경우보다 늦으며, 혈색소는 정상보다 2~3g/dL 정도 낮은 편으로 수혈 없이도 혈색소는 6g/dL 이상을 유지한다. 비장비대를 동반하고 철분이 조직 내 침착한 증상이 나타날 수도 있는데 이는 철분 흡수가 장에서 증가되기 때문이다. 중간 지중해빈혈증은 상염색체 우성 유전의 β 지중해빈혈증, β 지중해빈혈증 이형접합체에서 α 글로빈 유전자가 증가되어 있는 경우 β^+ 지중해빈혈증 대립유전자의 동형접합체 등의 유전요인으로 발생할 수 있다. 경증인 경우 대부분 증상이 없고 약한 빈혈을 보일 수 있으며 비장비대도 드물다(9~11).

② 검사소견

중증인 경우 혈색소가 2~3g/dL로 낮고, 그물적혈구는 증가하며, 말초혈액소견에서 심한 소구성 저색소성 적혈구, 적혈구변형 부동증, 표적세포, 호염기 반점이 나타난다. 간접 빌리루빈이 증가하고 합도글로빈이 감소하며, 체내 철분이 증가하고 당뇨나 갑상선기능 이상을 보이기도 한다. 혈색소 전기영동에서 β^0 지중해빈혈증 동

형접합체의 경우 정상 Hb A는 없고 Hb F와 Hb A₂만 있고, β^+ 지중해빈혈증인 경우 Hb A는 다양하게 나타나고 Hb F는 10~90%를 차지하며 Hb A₂는 진단적 가치가 없다.

β 지중해빈혈증 이형접합체는 빈혈이 경하며, 빈혈에 비해 심한 소구성, 저색소성을 보이며 Hb A₂는 3.5~5.5%로 약간 증가하여 중요한 진단기준이 된다. Hb A₂가 증가하지 않는 β 지중해빈혈증 이형접합체가 있는데 이 경우에는 α 지중해빈혈증 이형접합체와 감별이 어렵다. 분자진단검사로 DNA 분석을 하여 유전학적 원인을 규명할 수 있다.

2) $\delta\beta$ 지중해빈혈증, $\gamma\delta\beta$ 지중해빈혈증, 유전성 태아 혈색소 지속 증후군(Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin, HPFH)

이 질환들은 β 와 α 글로빈은 감소하고 γ 글로빈은 증가하는 것이 특징이다. 분자유전학적으로, β 와 δ 글로빈 유전자의 결실($\delta\beta$ 지중해빈혈증), β , δ 와 γ 글로빈 유전자의 결실($\gamma\delta\beta$ 지중해빈혈증), γ 글로빈 유전자 프로모터의 점돌연변이(HPFH)등 다양한 원인에 의해 발생한다. HPFH는 대부분 증상은 없고 혈색소 수치와 적혈구 지수도 정상이나 혈색소 F가 약 30%까지 증가한다.

3) α 지중해빈혈증후군

α 지중해빈혈증은 α 글로빈이 γ 글로빈(태아기)이나 β 글로빈(성후)에 비하여 양적으로 부족하여, 과잉의 γ 및 β 글로빈이 γ_4 tetramer, β_4 tetramer를 형성하여 α 지중해빈혈증이 발생하는데, 대부분 유전자의 결실에 의하여 일부 점돌연변이에 의하여 발생한다. 이들 γ_4 tetramer나 β_4 tetramer는 용해성이어서 골수에 심하게 침전되지는 않아 비효율적인 적혈구 생성은 심하지 않고 적혈

구막의 손상과 비장폐쇄로 인하여 용혈이 되고, 혈색소의 생산이 적어 빈혈이 생긴다.

임상 및 검사소견은 다양하게 나타나 태아기에 사망하는 경우부터 무증상인 보인자까지 있다. Hb Bart's(γ_4 tetramer) 수증 증후군은 심한 빈혈로 창백, 부종, 간비대를 보이며 태아 때 사망한다. Hb H병(β_4 tetramer)은 중등도의 α 지중해빈혈증으로 지중해 연안, 중동, 동남아에 많으며, 중등도의 빈혈과 비장비대를 보이지만 대부분 수혈은 필요하지 않고 감염이 있을 때 심한 용혈이 생길 수 있다. 혈색소는 6~8g/dL, 중등도의 그물적혈구 증가를 나타내며 brilliant cresyl blue 염색에서 Hb H 침전에 의하여 생긴 골프공 모양의 많은 봉입체를 볼 수 있다. 혈색소 전기영동검사에서 Hb A가 가장 많고, Hb H는 5~40%, Hb A₂는 정상이거나 약간 감소한다. α 지중해빈혈증 보인자는 혈색소가 정상이거나 약간 낮으며, 혈색소 전기영동검사는 정상 소견을 보인다.

4) 지중해빈혈증의 치료

중증 β 지중해빈혈증에서는 정기적으로 수혈과 철분 킬레이트요법을 받아야 한다. 비장기능항진증이 있을 때는 비장적출을 고려한다. 골수이식이 완치 가능한 가장 좋은 치료법이다. 또한 결함이 있는 유전자를 대체하는 유전자치료를 위한 연구도 진행중이며, 감소된 β 글로빈을 보충하기 위해 약물치료로 5-azacytidine, hydroxyurea 등을 사용하여 γ 글로빈 유전자를 활성화 시키는 연구도 진행중이다.

5) 우리나라의 지중해빈혈증후군

우리나라에서도 지중해빈혈증이 보고되고 있는데, 유병률은 0.1% 이하로 추정된다. β 글로빈 유전자의 원인 돌연변이는 다양하며 유병률이 높은 지역에 비해 상염색

체 우성 유전의 비율이 높다. α 지중해빈혈증은 아직 확실한 양상이 규명되지 않았으나, β 지중해빈혈증과 유사할 것으로 생각된다. 따라서 다음과 같은 경우에는 지중해빈혈증후군을 의심해 볼 수 있다.

① 소구성빈혈 중 빈혈 정도에 비해 MCV나 MCH가 심하게 낮은 환자

② 철분 치료로 회복되지 않는 소구성빈혈 환자

③ 비전형적인 소구성 빈혈 환자

④ 원인 불명의 용혈빈혈 환자

이러한 환자에서 지중해빈혈증이 의심이 되면 혈색소 전기영동검사를 시행하여

① MCV, MCH가 심하게 낮고, Hb A₂가 높다면 β 지중해빈혈증 유전자 검사를 시행한다.

② MCV, MCH가 심하게 낮고, Hb A₂가 정상이면서 다른 혼한 빈혈이 배제되면 일단 α 지중해빈혈증을 의심하여 Hb H 검사와 α 글로빈 유전자검사를 시행하고, 만약 그 결과가 음성이면 $\delta\beta$ 지중해빈혈증, $\gamma\delta\beta$ 지중해빈혈증, 정상 Hb A₂ β 지중해빈혈증 등을 의심할 수 있다.

③ MCV, MCH와 Hb A₂는 정상이거나 감소하고, Hb F만 높으면 $\delta\beta$ 지중해빈혈증과 HPFH를 의심할 수 있다. 이러한 임상 및 분자진단에 의하여 지중해빈혈증을 확진할 수 있으며, 적절한 치료와 증상의 관리 및 유전상담을 시행할 수 있다(2, 4).

2. 겸상적혈구병(Sickle Cell Disease) 및 기타

혈색소이상증

겸상적혈구병은 β 글로빈 사슬의 여섯번째 아미노산인 글루탐산(glutamic acid)이 발린(valine)으로 대체($\alpha_2\beta_2^{6val}$) 되어 발생한 Hb S가 낫(sickle) 모양의 겸상 적혈구를 형성함으로써 발생하며 혈색소 전기 영동법으로 검

사 가능하다. 이 겸상 적혈구들은 가변형성(deformability)이 저하되어 혈관폐쇄를 일으키고, 구조 이상 및 불안정성 때문에 혈관의 및 혈관내 용혈이 증가되어 여러 가지 임상 증상을 나타내게 된다. 흑인에 많고, 열대열 말라리아 유행지역에서 호발하는 경향을 보여서 아프리카 적도 부근, 북아프리카, 지중해 연안의 이탈리아와 그리스, 인도, 미국 및 중남미 흑인들에서 발생하며, 아직 우리나라에서는 보고된 바 없어 자세한 기술은 줄인다(9, 13).

불안정혈색소병이란 혈색소구조이상으로서 헴과 글로빈사슬 사이의 정상적인 결합이 파괴되어 혈색소의 용해도가 저하되고 글로빈사슬내 아미노산기의 산화에 대한 민감성이 증가되어 용혈이 발생하는 유전혈액질환을 말하며, 선천 Heinz 소체용혈빈혈(congenital Heinz body hemolytic anemia)로도 불린다. 약 130종 이상의 드문 불안정혈색소가 보고되었으며, 혈색소변이의 약 75%는 β 글로빈사슬의 이상에 의한다. 한국인에서 보고된 혈색소이상증에는 불안정혈색소병으로 Hb Southampton(β 106(G8)Leu→Pro)과 Hb madrid(β 115(G17)Ala→Pro), 무증상의 혈색소 변이형으로 Hb G Couthatta(β 22(B4)Glu→Ala)와 Hb Queens(α 34(B15)Leu→Arg)가 있었고, Hb M 변이형으로 Hb M Saskatoon(β 63(E7)His→Tyr)이 있다(2, 12).

Hb C($\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}}$)는 β 글로빈사슬의 여섯번째 위치의 글루탐산이 라이신(lysine)으로 치환되고, Hb DLos Angels와 Hb DPunjab을 포함한 Hb D는 β 글로빈사슬의 121번째 글루탐산염(glutamate)이 라이신으로 치환되어 발생하고, Hb E는 β 글로빈사슬의 돌연변이 $\alpha_2\beta_2^{26\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}}$ 에 의하여 발생하며 동남아시아에서 흔히 발생한다(12).

불안정혈색소는 보통 상염색체 우성으로 유전되는 혈

액질환으로서 무증상부터 중증 만성 용혈빈혈까지 다양한 정도의 증상이 발현되며, 빈혈의 심한 정도는 혈색소 변이형 및 변이된 혈색소 양에 의하여 결정된다. Hb C는 적혈구 분절(fragmentation)에 의하여 소구형적혈구증가증(microspherocytosis)이 발생하며, 동형접합체의 경우 비장비대, 복통, 혈관장애를 동반하는 경한 빈혈을 보인다. Hb D는 주로 무증상의 이형접합체로 나타나며, Hb I의 동형접합체의 경우 심한 작은적혈구증(microcytosis)과 저혈색소증(hypochromia)을 동반한 경한 빈혈을 보인다. 만성 용혈이 있는 경우에는 빈혈, 망상적혈구증가증, 간비비대, 비결합고빌리루빈혈증, 하지궤양, 담석, 담도 질환 등이 나타나며 임상증상은 산화제나 감염에 의하여 악화될 수 있다.

말초혈액도말검사에서 변형적혈구, 다염성, 유핵적혈구 및 표적적혈구가 관찰되고 methyl violet 염색같은 초생체염색 후 적혈구 내 혈색소 침전물인 Heinz 소체를 관찰할 수 있다. Isopropanol 침전검사와 열변성시험을 이용하여 불안정혈색소를 진단할 수 있으며, glycerol lysis time(GLT1/2)을 측정하여 β 지중해빈혈증소질과 감별 진단할 수 있다. 혈색소 전기 영동검사는 cellulose acetate법보다 isoelectric focusing법이 더 권장되며, Hb A₂와 Hb F를 정량함으로써 진단에 결정적으로 도움을 준다. 확진을 위해서는 제한효소분석, 혈색소단백분석, DNA 염기순서분석을 포함한 분자생물학적 검사를 시행한다. 증상이 없는 혈색소 변이형의 경우 당뇨병 환자에서 Hb A1c 검사시 주의가 필요하다.

Hb D와 Hb E는 대부분 치료가 필요 없으며, Hb C의 경우 특이한 치료방법이 없으나 심한 비장 통증이 동반되는 경우에 비장적출술을 시행한다. 우선 증상을 악화시킬 수 있는 산화제나 감염에 노출되지 않도록 주의하고, 반복적 수혈과 철킬레이트화 및 엽산 투여 등의 보존치료를

하며, 매우 심한 용혈과 이차적 비장기능항진증이 있을 경우 비장절제술을 시행하나 근본적인 해결은 될 수 없다. 골수이식, 유전자치료와 γ 글로빈사슬 합성유도치료제인 hydroxyurea, butyric acid 및 고용량의 EPO가 사용되고 있다.

적혈구효소이상증

적혈구효소이상에 의해서 생기는 유전용혈빈혈은 유전 구형적혈구증과는 달리 말초혈액도말검사에서 구상적혈구가 없고, 신선한 적혈구의 삼투압 취약성 검사가 정상이며 비장적출 후에도 부분적 반응만 보이고 대부분 열성 유전하는 특징이 있어서 유전비구형적혈구용혈빈혈이라고도 한다.

적혈구의 정상적인 기능과 유연한 형태 변화를 유지하기 위하여서는 해당경로(glycolytic pathway)에서 생성되는 ATP가 유일하고 충분한 에너지원으로 알려져 있다. 당 대사 경로에는 혐기성인 Emden-Meyerhof(E-M) 경로와 호기성인 육탄당일인산(hexose monophosphate, HMP)(pentose) 단락이 있는데, 적혈구의 해당작용 속도는 육탄당키나아제(hexokinase, HK), 인과당키나아제(phosphofructokinase, PFK)와 피루빈산염키나아제(pyruvate kinase, PK)와 같은 세 키나아제(kinase)와 NAD와 ADP의 이용 가능성에 의하여 조절이 된다. 이와 같은 해당대사 경로에 필요한 효소 중 하나라도 결핍이 있을 경우에는 용혈현상이 일어날 수 있다. PK와 G-6-PD 결핍증은 세계적으로 드물지만 유전성 비구상적혈구용혈빈혈 중 가장 빈발하는 것으로 알려져 수 백 가족에서 보고가 되었으며, 한국 내에서는 G-6-PD 결핍증이 20여예에서 보고되었고, PK 결핍증이 한 가족에서 최근에 보고되었다(2, 5, 6, 14, 15).

1. Pyruvate kinase(PK) 결핍증

PK 결핍증은 상염색체 열성으로 유전되며 PK 유전자는 염색체 1q21에 위치한다. PK 효소는 E-M 대사과정에서 ATP를 합성하는 두 가지 단계 중 하나에 관여하는 매우 중요한 효소로서, 인페놀피루빈산염(phosphoenolpyruvate)을 피루빈산염(pyruvate)으로 전환하는 촉매 작용을 한다. PK 결핍시에는 고에너지원인 ATP 생성에 장애를 초래, 적혈구 생존기간이 단축되어 용혈빈혈이 생기게 된다.

PK결핍증은 미국, 북유럽, 일본, 그 외의 나라에서도 보고되어 특별한 종족이나 지역에 따른 발생의 차이는 없는 것으로 보이며 우리나라에서도 한 가족에서 최근 보고되었다(6).

1) 임상증상

경한 용혈빈혈로부터 심한 용혈로 수혈에 의존해야 하는 경우까지 다양하며, 대개 영유아기 혹은 어린 소아기에 진단이 된다. 신생아기에는 흔히 교환수혈이 필요하지만 그 이후에는 중등도 정도의 만성적인 용혈빈혈, 황달, 경증 혹은 중등도의 비장비대가 있고 간혹 성인이 되어서 담석증이 생기는 경우도 있다. 비교적 낮은 혈색소 농도에도 PK 결핍증 환자가 잘 견디는 것은 PK가 결핍되면 2,3-DPG가 고농도를 나타내어 혈색소의 산소 친화도를 감소시켜서 말초조직에 산소 공급량을 증가시켜 주기 때문이다. 성장과 발달은 대개 정상이며, 성장이 지연된 경우 비장적출술 후에는 정상이 된다.

2) 진 단

만성 용혈빈혈이 있는 환자에서 콕스검사(Coomb's test)가 음성이고, 말초혈액도말검사상 구상적혈구나 확실한 적혈구 형태 이상이 없고, 신선한 적혈구의 삼투압

취약성 검사가 정상이고, 혈색소 이상이 없는 경우에 적혈구 효소 이상에 의한 용혈빈혈을 의심하게 된다. 특히 자가 용혈(autohemolysis) 검사에서 식염수로 세척한 적혈구를 37℃에 48시간 동안 보온했을 때 용혈이 정상보다 현저히 증가되는데, 검사 전에 당을 첨가했을 때는 정상에서는 용혈이 감소되지만 PK 결핍 환자에서는 용혈이 감소되지 않거나 오히려 증가하는 현상을 나타낼 수 있다. 정구성, 때로는 대구성 빈혈을 보이는데 이는 대부분의 환자에서 망상적혈구가 증가된 때문이며, 말초혈 도말 검사상 무딘톱날적혈구가 보일 수 있다. 확진은 분광광도계(spectrophotometer)로 PK 효소 정량측정을 하여 한다. 효소 결핍된 적혈구는 순환계에서 즉시 제거되므로 경한 결핍증인 경우에는 진단이 안될 수도 있다. 부모, 형제들을 검사하여 이종 접합보유자인지 확인할 필요가 있으며, 최근에는 유전자분석으로 환자, 보인자 진단 및 산전진단이 가능하다.

3) 분자 유전학

PK는 인체에서 4가지 동종효소(isoenzyme)가 있는데 이 중 L(간)-형과 R(적혈구)-형은 두 조직특이 촉진제의 영향을 받아 *PKLR* 유전자에 의하여 부호화(encode)되며, *PKLR* 유전자에 돌연변이가 일어나면 PK 결핍 용혈빈혈이 생기게 된다. 200개 이상의 *PK* 대립유전자(allele)가 DNA 수준에서 분석되었으며, 그 결과 130개 이상의 돌연변이를 찾아내게 되었다. 유럽계 PK 결핍환자에서는 1529GA(Arg510Gln)가, 일본인에서는 1468CT(Arg490Trp)가 흔히 볼 수 있는 돌연변이이지만 최근 국내에서 처음으로 진단된 PK 환자에서 발견된 새로운 돌연변이는 엑손 9에서 1231GGC→AGC로 새로운 동종접합 과오 돌연변이(homozygous novel missense mutation)를 일으켜 한 개의 아미노산이 Gly411→

Ser로 대체된 것으로 '*PK Daegu(대구)*'로 명명되었다. 이 환자에서는 가족 중에 근친 결혼한 가족이 없으며, 부모가 모두 1231G→A 이종접합 돌연변이를, 환자는 동종접합 돌연변이를 나타낸 사실로 미루어 보면 한국인에서 1231A가 매우 드문 것은 아닐 것으로 추정된다(6).

4) 치 료

중증인 경우에는 엽산을 하루에 1mg씩 보충해 주면서 농축적혈구 수혈을 주기적으로 해주어야 하며, 감염이 되거나 골수무형성 발증시에도 적혈구 수혈을 요한다. 비장적출은 가능하면 5~6세 이후에 중증인 환자에서 시행하는데, 비장적출 후에는 수혈요구량이 줄어 들고 어느 정도 빈혈이 교정될 수 있으며 말초혈 도말검사 상 무딘톱날적혈구는 좀 더 증가되어 나타난다.

2. 포도당-6-인산탈수소효소(Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 결핍증

G6PD 결핍증은 적혈구 효소 결핍증 중에서는 가장 발생빈도가 높은 것으로 전 세계적으로 분포되어 있으나, 특히 지중해 연안 국가, 아프리카 및 중국 남부에서 많이 발생하며, 우리나라에서는 20여예가 보고되었다(2, 5).

G6PD는 HMP 단락에서 포도당-6-인산이 6-인산 글루콘산염(6-phosphogluconate)으로 변화되면서 보조효소인 NADP가 환원되어 NADPH가 되는 과정에 작용을 하는데, G6PD가 결핍되면 NADPH가 생성될 수 없고 글루타치온(GSH) 대사도 시작 될 수가 없다. 따라서 적혈구 내의 GSH가 NADPH에 의하여 환원(reduced) GSH가 되어야 이 GSH가 감염이나 특정 약물에 의하여 적혈구 내에 생성되는 산화제(oxidants)를 중화시키는 역할을 할 수 있다. G6PD 결핍된 적혈구 내에서는 특히 과산화(O_2^-)나 과산화수소(H_2O_2)같은 산화제

가 축적되며, 이 산화제에 의해서 혈색소가 산화되어 메트헤모글로빈(methemoglobin)으로 되고, 더 진행되면 술프헤모글로빈(sulfhemoglobin)이 되어 침전(precipitate)되고 응집되어 'Heinz 소체(body)'를 형성, 이 소체들이 적혈구 막 주위에 부착되어 용혈을 일으키게 된다.

1) 생화학적 변형 및 분자유전학

G6PD 유전자는 13개의 엑손(exon)을 가지고 Xq28에 위치하고 있으며 성염색체 열성 유전을 하므로 주로 남성에게 발생하나 드물게 여자에서도 나타날 수 있다. 생화학적으로 검사된 변형은 약 400가지, 분자유전학적으로 확인된 변이는 약 150개 이상이 보고되었다(14, 15). 이러한 변형들은 생화학적 성질은 다르나 효소로서의 작용은 정상으로 임상적인 장애는 일으키지 않는다. 가장 흔한 변형은 다음 5가지이다.

① G6PD^B : 백인종과 대부분의 흑인에 있는 정상적인 효소

② G6PD^{A+} : 미국 흑인의 약 20%에서 나타나며 G6PD^B와 다른 점은 한가지 아미노산 아스파라긴(asparagine)이 아스파르테이트(aspartate)로 대체되어 있는 것임.

③ G6PD^{A-} : 미국 흑인의 약 10%에서 나타나며 용혈을 일으키는 가장 흔한 변형 효소로서 전기영동법상 G6PD^{A+}와 동일하나 효소작용 감소 속도가 빠르므로 G6PD^{A-}로 표기함.

④ G6PD 지중해 : 백인종에서 가장 흔히 볼 수 있는 비정상적인 변형으로서 전기영동법상 G6PD^B와 동일하나 효소작용 감소 속도가 매우 빠름.

⑤ G6PD 캔턴(Canton) : G6PD 지중해와 생화학적 특성이 비슷한 변형으로 동양인에서 가장 흔한 G6PD 결핍 원인 효소임.

Table 1. Drugs to be avoided in G6PD deficiency

Antibacterial	Antipyretics
Sulfanilamide	Acetylsalicylic acid
Sulfapyridine	Phenacetin
Sulfadimidine	Anthelmintics
Sulfacetamide	β -Naphthol
Sulfisoxazole	Stibophen
Sulfasalazine	Niridazole
Dapsone	Miscellaneous
Sulfoxone	Vitamin K analogues
Glucosulfone sodium	Methylene blue
Septrin	Probenecid
Nitrofurantoin	Phenazopyridine
Furazolidone	Chemicals
Nitrofurazone	Phenylhydrazine
Chloramphenicol	Benzene
p-Aminosalicylic acid	Naphthalene
Antimalarial	
Primaquine	
Pamaquine	
Chloroquine	

국내에서는 점 돌연변이로 1,139번째 염기 thymidine 이 cytosine으로 바뀐 G6PD Riley와 1,159번째 cytosine이 thymidine으로 바뀐 G6PD Guadalajara가 최근 보고되었다(5). G6PD의 유전적 다형태(polymorphism)로 인한 다양한 변이들을 임상양상과 효소 활성도에 따라서 5등급으로 나누기도 한다.

2) 임상증상

G6PD 결핍이 있더라도 평상시에는 대부분 증상이 없고 극소수의 환자에서 만성 용혈빈혈을 보인다. 무증상으로 지내던 환자가 감염이 되거나 산혈증 및 약물에 노출이 되면 용혈현상을 일으키게 되는데, 용혈의 심한 정도는 산화제의 강도, G6PD 효소의 종류, 성(sex), 종족에 따라서 차이가 있으나 일반적으로 중등도 정도의 용혈을 일으키며, 흔히 용혈을 일으키는 약물은 Table 1과 같다.

적혈구효소결핍증 중 신생아에 용혈과 황달을 일으키는 가장 흔한 원인이 G6PD 결핍으로서 G6PD 결핍이 있는 신생아가 감염, 저산소증 혹은 탈수에 의한 산혈증이 생기거나 약물에 노출되었을 때 용혈이 일어나는데, 심한 경우 교환수혈을 요하기도 한다.

3) 진 단

용혈성 빈혈로 헤모글로빈 혈중, 헤모글로빈 뇨증과 황달이 있는 환자에서 쿼스 검사가 음성이고 감염이나 원인 약물을 복용한 병력이 있는 경우 G6PD를 의심해 봐야 한다. 용혈은 주로 산화성 약제 복용 24~48시간 후 나타나며, 말초혈 도말검사에서 수포를 가진 적혈구(vesicular 혹은 blister cell), 구상 적혈구, 세편(fragment) 적혈구 등이 관찰되며, brilliant cresyl blue 특수염색상 하인즈 소체가 나타난다. 확진은 G6PD 효소 정량검사로 할 수 있는데 10% 이하이며 메틸렌블루 변색, 메트헤모글로빈 환원으로 선별검사를 할 수 있다. 용혈이 급격히 진행될 때에는 위 음성으로 결과가 나올 수 있으며, 가족 검사로 보인자 및 G6PD 결핍 형제를 미리 진단하는 것이 중요하다.

4) 치 료

특수한 치료법은 없으며, 급격히 심한 용혈성 빈혈이 있을 경우 농축 적혈구 수혈이 필요하다. 원인 약물 복용을 즉시 중단하고, 이 후 원인 약물에 노출하는 것을 피하여 예방하는 것이 가장 중요하다. G6PD 결핍으로 인하여 만성 용혈성 빈혈을 보이는 경우에는 엽산을 하루에 1mg씩 보충하는 것이 필요하다. G6PD 결핍으로 인한 신생아 황달이 생긴 경우에는 다른 원인으로 인한 신생아 황달의 치료지침과 동일하여 중등도 황달에서는 광선요법, 심한 경우에는 교환수혈을 요하기도 한다.

결 론

유전적으로 발생하는 용혈빈혈은 대부분 적혈구 자체의 결함으로 생길 수 있다. 우리나라에서는 유전용혈빈혈의 원인으로 적혈구 막의 이상에 의한 것이 대부분으로 그 중 유전구형적혈구증이 가장 많이 보고되어 왔다. 그러나 최근에는 임상 및 분자진단, 유전자검사를 통하여 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 진단이 발전, 가능하게 되어 이에 대한 보고가 우리나라에서도 증가하고 있다. 또한 세계인구의 국가간 이동이 늘고 특히 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 발병률이 높은 지역에서 우리나라로 이동하는 인구가 꾸준히 늘어나고 있는 추세이다. 따라서 유전적으로 용혈빈혈이 있는 환자에서는 그 원인에 대한 감별진단을 더 폭넓게 고려하여 체계적인 검사를 시행, 정확한 진단과 이에 따른 적절한 치료 및 유전상담을 할 수 있도록 하여야 하겠다. ㉠

참 고 문 헌

1. Ahn DH, Sohn KC, Kang IJ, Kang JM, Ko YS, Hwang PH, et al. Statistical Analysis of Hemolytic Anemia in Korea. Korean J Hematal 1991; 26: 445 - 61
2. The Korean Society of Hematology. Hematology. Seou: E-Public, 2006: 101 - 24
3. Lee YK, Cho HI, Park SS, Lee YJ, Ra EK, Ahn HS, et al. Abnormalities of erythrocyte membrane proteins in Korean patients with hereditary spherocytosis. J Korean Med Sci 2000; 15: 284 - 8
4. Park SS, Lee YJ, Kim JY, Joo SI, Hattori Y, Cho HI, et al. β -Thalassemia in the Korean population. Hemoglobin 2002; 26:135 - 45

5. Lee GB, Lee SJ, Kim YJ, Kim HH, Lee WB, et al. A Case of G6 PD Guadalajara. *Korean J Pediatr* 2004; 47: 210 - 3
6. Park—Hah JO, Kanno H, Kim WD, Fujii H. A novel homozygous mutation of PKLR gene in a pyruvate—kinase—deficient Korean family. *Acta Haematologica* 2005; 113: 208 - 11
7. Gallagher PG, Lux SE. Disorders of the erythrocyte membrane. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 560 - 684
8. Segel GB. Hereditary spherocytosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1620 - 3
9. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 1623 - 34
10. Borgna—Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott; 2004: 1319 - 65
11. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. *The Molecular Basis of Blood Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: saunders; 2001: 183 - 226
12. Hemoglobin mutation database: <http://globin.cse.psu.edu/>
13. Beutler E. Disorders of hemoglobin: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kanschansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw—Hill, 2006: 667 - 700
14. Hirono A, Kanno H, Miwa S, Beutler E. Pyruvate kinase deficiency and other enzymopathies of the erythrocyte. Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose 6—phosphate dehydrogenase. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw—Hill, 2001: 4637 - 64, 4517 - 54
15. Mentzer WC. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. Luzzatto L. Glucose 6—phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 687 - 720, 721 - 42



Peer Reviewer Commentary

박 성 섭 (서울의대 진단검사의학과)

본 논문은 유전용혈빈혈의 각 원인별 임상적, 진단적 및 치료적 접근에 대하여 일목요연하게 기술하고 있다. 본문에서 언급된 바와 같이 우리나라에서 유전용혈빈혈의 원인으로 밝혀진 것의 대부분은 유전구형적혈구증이고, 소수에서 혈색소 이상이나 효소결핍에 의한 용혈빈혈이 진단되고 있다. 최근 들어서는 지중해성 빈혈과 같은 비정상혈색소의 진단에 유전자 이상을 직접 염기서열분석을 통해 검색하는 방법이 보편화되어 가고 있으며, 유전구형적혈구증에서도 적혈구 단백질생성의 결함과 유전자 이상이 보고되고 있다. 유전용혈빈혈에 대한 보다 적극적인 교육과 진단적 노력을 통해 이 질환의 빈도는 늘어날 것으로 생각되며, 이러한 환자에서 정확한 진단과 아울러 적절한 치료 및 유전상담이 가능하게 될 것이다. 특히 본 논문을 통해 임상에서 빈혈의 진단시 유전용혈빈혈에 대한 고려와 진단검사의 적용이 늘어날 것으로 생각되며, 검사적으로 유전용혈빈혈의 원인을 찾기 위한 검사방법들이 계속 연구 발전되고 제공되기를 바라는 바이다.