

## 국내 유전용혈빈혈 : 1997년 ~ 2006년간의 후향적 조사 -대한혈액학회 유전용혈빈혈연구회 보고-

영남대학교 의과대학<sup>1</sup>, 가톨릭대학교 의과대학<sup>2</sup>, 경북대학교 의과대학<sup>3</sup>, 경상대학교 의과대학<sup>4</sup>, 고려대학교 의과대학<sup>5</sup>, 계명대학교 의과대학<sup>6</sup>, 대구가톨릭대학교 의과대학<sup>7</sup>, 부산대학교 의과대학<sup>8</sup>, 서울대학교 의과대학<sup>9</sup>, 성균관대학교 의과대학<sup>10</sup>, 아주대학교 의과대학<sup>11</sup>, 연세대학교 의과대학<sup>12</sup>, 울산대학교 의과대학<sup>13</sup>, 을지대학교 의과대학<sup>14</sup>, 이화여자대학교 의과대학<sup>15</sup>, 인제대학교 의과대학<sup>16</sup>, 인하대학교 의과대학<sup>17</sup>, 전남대학교 의과대학<sup>18</sup>, 전북대학교 의과대학<sup>19</sup>, 충남대학교 의과대학<sup>20</sup>, 충북대학교 의과대학<sup>21</sup>, 포천중문의과대학<sup>22</sup>, 한양대학교 의과대학<sup>23</sup>, 국립암센터<sup>24</sup>, 국립의료원<sup>25</sup>, 대구파티마병원<sup>26</sup>, 분당서울대학교병원<sup>27</sup>

조희순<sup>1</sup> · 하정옥<sup>1</sup> · 강임주<sup>26</sup> · 강형진<sup>9</sup> · 광재용<sup>19</sup> · 구흥희<sup>10</sup> · 국 훈<sup>18</sup> · 김병국<sup>9</sup> · 김순기<sup>17</sup>  
김승택<sup>21</sup> · 김영대<sup>16</sup> · 김지윤<sup>21</sup> · 김철수<sup>17</sup> · 김태형<sup>24</sup> · 김홍식<sup>6</sup> · 박상규<sup>13</sup> · 박선양<sup>9</sup>  
박준은<sup>11</sup> · 방수미<sup>27</sup> · 서종진<sup>13</sup> · 서창인<sup>25</sup> · 손상균<sup>3</sup> · 신호진<sup>8</sup> · 신희영<sup>9</sup> · 안효섭<sup>9</sup>  
오도연<sup>22</sup> · 유은선<sup>15</sup> · 유철주<sup>12</sup> · 윤성수<sup>9</sup> · 이건수<sup>3</sup> · 이광철<sup>5</sup> · 이기현<sup>2</sup> · 이순용<sup>16</sup>  
이영호<sup>23</sup> · 이정애<sup>14</sup> · 이종석<sup>27</sup> · 임영탁<sup>8</sup> · 임재영<sup>4</sup> · 임호준<sup>13</sup> · 정대철<sup>2</sup> · 정소영<sup>22</sup>  
정주섭<sup>8</sup> · 정혜림<sup>10</sup> · 조군제<sup>8</sup> · 조덕연<sup>20</sup> · 진종률<sup>2</sup> · 최은진<sup>7</sup> · 현명수<sup>1</sup> · 황평한<sup>19</sup>;  
대한혈액학회 유전용혈빈혈연구회

### Hereditary Hemolytic Anemia in Korea: a Retrospective Study from 1997 to 2006

Hee Soon Cho, M.D.<sup>1</sup>, Jeong Ok Hah, M.D.<sup>1</sup>, Im Ju Kang, M.D.<sup>26</sup>, Hyung Jin Kang, M.D.<sup>9</sup>, Jae Yong Kwak, M.D.<sup>19</sup>, Hong Hoe Koo, M.D.<sup>10</sup>, Hoon Kook, M.D.<sup>18</sup>, Byoung Kook Kim, M.D.<sup>9</sup>, Soon Ki Kim, M.D.<sup>17</sup>, Seung Taik Kim, M.D.<sup>21</sup>, Young-Dae Kim, M.D.<sup>16</sup>, Ji Yoon Kim, M.D.<sup>21</sup>, Chul Soo Kim, M.D.<sup>17</sup>, Thad Ghim, M.D.<sup>24</sup>, Heung Sik Kim, M.D.<sup>6</sup>, Sang Gyu Park, M.D.<sup>13</sup>, Seon Yang Park, M.D.<sup>9</sup>, Jun Eun Park, M.D.<sup>11</sup>, Soo-Mee Bang, M.D.<sup>27</sup>, Jong Jin Seo, M.D.<sup>13</sup>, Chang In Suh, M.D.<sup>25</sup>, Sang Kyun Sohn, M.D.<sup>3</sup>, Ho-Jin Shin, M.D.<sup>8</sup>, Hee-Young Shin, M.D.<sup>9</sup>, Hyo Sup Ahn, M.D.<sup>9</sup>, Doyeun Oh, M.D.<sup>22</sup>, Eun Sun Yoo, M.D.<sup>15</sup>, Chuhi Joo Lyu, M.D.<sup>12</sup>, Sung-Soo Yoon, M.D.<sup>9</sup>, Kun Soo Lee, M.D.<sup>3</sup>, Kwang Chul Lee, M.D.<sup>5</sup>, Kee Hyun Lee, M.D.<sup>2</sup>, Soon Yong Lee, M.D.<sup>16</sup>, Young Ho Lee, M.D.<sup>23</sup>, Jung-Ae Lee, M.D.<sup>14</sup>, Jong Seok Lee, M.D.<sup>27</sup>, Young Tak Lim, M.D.<sup>8</sup>, Jae Young Lim, M.D.<sup>4</sup>, Ho Joon Im, M.D.<sup>13</sup>, Dae Chul Jeong, M.D.<sup>2</sup>, So Young Chong, M.D.<sup>22</sup>, Joo Seop Chung, M.D.<sup>8</sup>, Hye Lim Jung, M.D.<sup>10</sup>, Goon Jae Cho, M.D.<sup>8</sup>, Deog Yeon Jo, M.D.<sup>20</sup>, Jong-Youl Jin, M.D.<sup>2</sup>, Eun Jin Choi, M.D.<sup>7</sup>, Myung Soo Hyun, M.D.<sup>1</sup> and Pyung Han Hwang, M.D.<sup>19</sup>;  
The Korean Society of Hematology-Korean Hereditary Hemolytic Anemia Working Party

College of Medicine, <sup>1</sup>Yeungnam University, <sup>2</sup>The Catholic University of Korea, <sup>3</sup>Kyungpook National University, <sup>4</sup>Gyeongsang National University, <sup>5</sup>Korea University, <sup>6</sup>Keimyung University, <sup>7</sup>Daegu Catholic University, <sup>8</sup>Pusan National University, <sup>9</sup>Seoul National University, <sup>10</sup>Sungkyunkwan University, <sup>11</sup>Ajou University, <sup>12</sup>Yonsei University, <sup>13</sup>Ulsan University, <sup>14</sup>Eulji University, <sup>15</sup>Ewba Women's University, <sup>16</sup>Inje University, <sup>17</sup>Inha University, <sup>18</sup>Cbonnam National University, <sup>19</sup>Cbonbuk National University, <sup>20</sup>Chungnam National University, <sup>21</sup>Chungbuk National University, <sup>22</sup>Pochon CHA University, <sup>23</sup>Hanyang University, <sup>24</sup>National Cancer Center, <sup>25</sup>National Medical Center, <sup>26</sup>Daegu Fatima Hospital, <sup>27</sup>Seoul National University Bundang Hospital

**Background:** The aim of this study was to investigate the prevalence, clinical and laboratory findings of hereditary hemolytic anemia (HHA) in Korea from 1997 to 2006 and to develop the appropriate diagnostic approach for HHA.

접수 : 2007년 5월 21일, 수정 : 2007년 7월 3일  
승인 : 2007년 7월 5일  
교신저자 : 하정옥, 대구시 남구 대명동 317-1번지  
☎ 705-717, 영남대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 053-620-3531, Fax: 053-629-2252  
E-mail: johah@med.yu.ac.kr

Correspondence to : Jeong Ok Hah, M.D.  
Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine  
317-1, Daemyeong-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea  
Tel: +82-53-620-3531, Fax: +82-53-629-2252  
E-mail: johah@med.yu.ac.kr

**Methods:** By the use of questionnaires, information on the clinical and laboratory findings of HHA diagnosed from 1997 to 2006 in Korea was collected and analyzed retrospectively. A total of 431 cases were enrolled in this study from 46 departments of 35 hospitals.

**Results:** The overall frequency of HHA did not change through the 10-year period for pediatrics but did show an increasing tendency for internal medicine. The overall male to female sex ratio did not show sex predominance (1.17 : 1), but a significant male predominance with a ratio of 1.49 : 1 was seen for pediatrics while a significant female predominance with a ratio of 1 : 1.97 was seen for internal medicine. Of the total cases, 74.2% (282/431) were diagnosed before the age of 15 years. The etiologies of HHA were classified as red cell membrane defects, hemoglobinopathies, red cell enzyme deficiencies and unknown causes. There were 382 cases (88.6%) of red cell membrane defects with 376 cases (87.2%) of hereditary spherocytosis and 6 cases (1.4%) of hereditary elliptocytosis, 20 cases (4.6%) of hemoglobinopathies with 18 cases (4.2%) of  $\beta$ -thalassemia, a case (0.2%) of  $\alpha$ -thalassemia and a case (0.2%) of Hemoglobin Madrid, 7 cases (1.6%) of red cell enzyme deficiencies with 5 cases (1.2%) of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency, a case (0.2%) of pyruvate kinase (PK) deficiency and a case (0.2%) of enolase deficiency, and 22 cases (5.1%) of unknown causes. The most common chief complaint in pediatric patients was pallor and that in adult patients was jaundice. In the red cell membrane defect group of patients, the level of hemoglobin was significantly higher than in adult patients. The mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, corrected reticulocyte count, total and indirect bilirubin level and lactate dehydrogenase levels in the hemoglobinopathy group of patients were significantly lower than the values in the red cell membrane defect group of patients. The mean concentration of G-6-PD was  $0.8 \pm 0.7 \text{ U}/10^{12} \text{ RBC}$  in the G-6-PD deficient patients, PK was  $1.7 \text{ U}/10^{10} \text{ RBC}$  in the PK deficient patient, and the level of enolase was  $0.04 \text{ U/g}$  of Hb in the enolase deficient patient.

**Conclusion:** The most prevalent cause of HHA in Korea during 1997 to 2006 was hereditary spherocytosis, but HHA by other causes such as hemoglobinopathy and red cell enzyme deficiency gradually increased with the development of molecular diagnostic methods and increasing general interest. However, the etiologies of HHA need to be pursued further in 5.1% of the patients. An systematic standard diagnostic approach is needed in a nationwide prospective study for correct diagnoses and appropriate management of HHA. (*Korean J Hematol 2007;42:197-205.*)

**Key Words:** Hereditary hemolytic anemia, Korea, Frequency, Etiologies

## 서 론

유전용혈빈혈은 적혈구가 정상적인 수명보다 일찍 파괴되어 순환 혈액에서 제거되는 용혈성 빈혈 중 유전적으로 발생하는 것으로, 병인에 따라 적혈구 막 이상, 혈색소 이상, 그리고 적혈구 막을 유지하는 데 필요한 효소결핍으로 분류할 수 있다.<sup>1)</sup> 최근 진단 기술의 발전으로 유전용혈빈혈로 진단되는 환자가 꾸준히 증가하고 있으나, 최근 국내 현황에 대한 보고는 드물다. 대한혈액학회에서 1981년부터 1990년까지 10년간의 자료를 수집하여 934예의 후천성과 유전성 용혈 빈혈을 보고한 이후,<sup>2)</sup> 2000년 울산대학교에서 유전구형적혈구증 28예의 임상적 고찰,<sup>3)</sup> 2003년 연세대학교에서 소아 용혈성 빈혈 58예 보고,<sup>4)</sup> 2006년 전남대학교에서

25예의 유전구형적혈구증을 보고한 것<sup>5)</sup> 등으로 단일 병원에서 소수의 환자를 대상으로 한 보고가 있다. 특히 대부분의 유전용혈빈혈의 보고는 소아과를 대상으로 이루어져, 성인에서 진단된 경증의 환자는 분석에서 제외되었었다. 이에 저자들은 1997년부터 2006년까지 최근 10년간 국내에서 발생한 유전용혈빈혈의 빈도 및 임상적 특성을 조사하고, 이를 근거로 전향적 조사를 실시함에 있어 정확한 진단을 위한 접근방법 등을 개발하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

전국 130개의 병원에 설문조사를 보내어 응답을 보낸 35개 병원, 46개과의 470명을 대상으로 하였다

**Table 1.** The hospitals and departments participating in this study

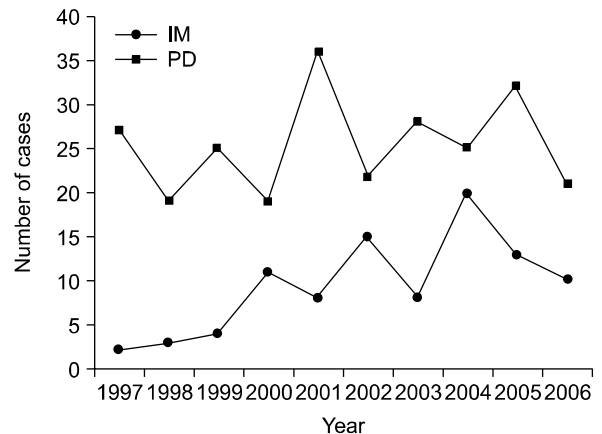
Name of Hosp	Department		Name of Hosp	Department	
	IM	PD		IM	PD
Holy Family Hosp	2		Asan MC		33
Kangbuk Samsung MC		7	Our ady Of Mercy Hosp		8
Kyungpook NUH	3	13	Yonsei UH		11
Gyeongsang NUH		3	Soonchunhyang UH	1	
Korea University Anam Hosp		4	Ajou University MC		21
National Cancer Center		1	Yeungnam UH	6	13
National MC	3		Yongdong Severance Hosp		5
Daegu Catholic University MC		2	Ulsan UH	4	2
Daegu Fatima Hosp		4	Eulji Hosp.	1	
Keimyung University Donsan MC		9	Ewha Women's Hosp		7
Dong-A UH		10	Inha UH	7	14
Pusan NUH	11	12	Ilsan Paik Hosp		2
Pusan Paik Hosp		10	Chonbuk NUH	6	7
Seoul National University Bundang Hosp	4		Chungnam NUH	6	2
Bundang Cha General Hosp	9	9	Chungbuk NUH	6	12
Seoul NUH	27	65	Hanyang UH	2	7
Seoul Paik Hosp		2	Chonnam National University		19
Samsung MC		19	Hwasun Hosp		
			Total	98	333

Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics; Hosp, hospital; MC, medical center; NUH, national university hospital; UH, university hospital.

(Table 1). 응답을 보내온 증례 중 39에는 분석에서 제외되었는데 33에는 한 개 이상의 기관에서 중복되어 보내왔고, 6에는 직접항글로불린 검사 양성인 후천성 용혈빈혈로 판단되어 제외하였다. 내과는 16개 병원으로부터 98예, 소아과는 30개 병원으로부터 333예로, 총 431명의 환자를 대상으로 하였다.

**2. 방법**

대한혈액학회 유전용혈빈혈연구회에서 작성한 설문조사지를 전국병원에 보내어 1997년부터 2006년까지 유전용혈빈혈로 진단받은 환자의 의무기록지를 바탕으로 성별, 증상의 발현시기, 임상증상, 가족력, 이학적 소견, 진단 당시의 검사소견(일반혈액검사, 교정망상적혈구, 혈청 총빌리루빈과 간접빌리루빈, 삼투압취약성검사, 항글로불린 검사, 혈색소전기영동검사, 적혈구효소검사 등)과 치료, 치료 전후의 경과를 조사하였다. 통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc. USA)를 사용하였으며 연속변수에 대하여는 독립표본 T-검정을 사용하였고, 비연속변수에 대하여는 chi-square test를 이용하



**Fig. 1.** The annual number of newly diagnosed patients. Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics.

였다. 연도별 환자수의 변화에 대해서는 상관분석을 시행하였다.  $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

**결 과**

**1. 연도별 환자수**

진단 연도가 기록되지 않은 환자(소아과 28명, 내과 1명)를 제외하면 1997년 이후 소아과는 발생빈도의 변화가 없는 반면( $P=0.318$ ), 내과는 발생빈도가 증가하였다( $r=0.750$ ,  $P=0.008$ , Fig. 1).

**2. 성별빈도**

전체 대상환자 431명 중 남자는 232명, 여자는 199명으로 그 비는 1.17 : 1로 비슷하였다. 그러나 소아과는 남녀비가 1.49 : 1로 남자에서 많은 반면, 내과는 1 : 1.97로 여자에서 더 많아 과별로 성별분포의 차이를 보였다( $P<0.05$ , Table 2).

**3. 연령별분포**

소아는 6개월 미만, 6개월에서 1세, 2세에서 5세, 6세에서 10세, 11세에서 15세로 분류하였고, 성인은 16세에서 20세, 20세 이후는 10년 간격, 60세 이상으로 분류하였다. 진단 시 나이를 알 수 없는 51예를 제외한 380명 중 65명(17.1%)이 생후 6개월 이내에 진단되었고, 282명(74.2%)이 15세 이하에서 진단되었으며, 50

**Table 2.** Sex distributions of patients

	M (%)	F (%)	Total (%)
IM	33 (33.7)	65 (65.3)	98 (100)
PD	199 (59.8)	134 (40.2)	333 (100)
Total	232 (53.8)	199 (46.2)	431 (100)

Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics; M, male; F, female.

세 이후 진단된 경우도 19명(5%)이었다(Fig. 2).

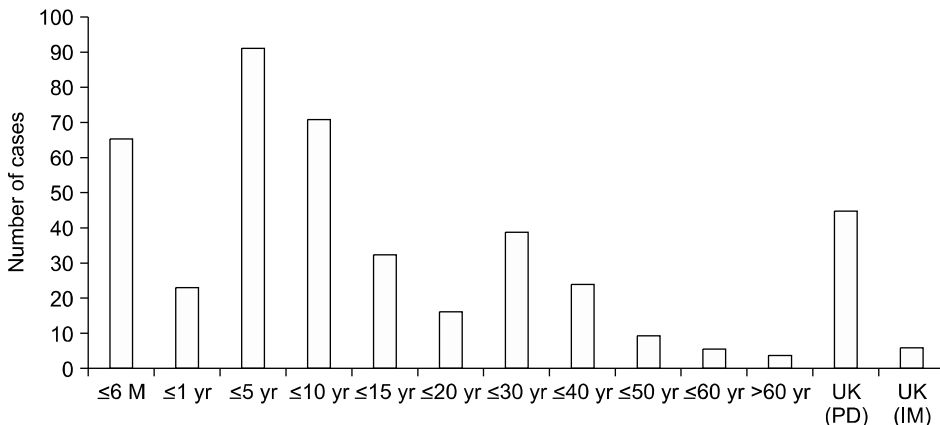
**4. 원인별 분포**

적혈구 막 이상에 의한 경우가 총 382예로 전체의 88.6%를 차지하였다. 그중 유전구형적혈구증이 376예(87.2%), 유전타원형적혈구증 6예(1.4%)였다. 혈색소 이상에 의한 경우는  $\beta$  지중해빈혈증이 18예(4.2%),  $\alpha$  지중해빈혈증이 1예(0.2%), hemoglobin Madrid가 1예(0.2%)로 총 20예(4.6%)였고, 적혈구 효소 결핍이 원인인 경우는 총 7예(1.6%)로 포도당-6-인산탈수소효소(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD) 결핍이 5예(1.2%), 피루빈산염키나제(pyruvate kinase, PK) 결

**Table 3.** Etiologies of hereditary hemolytic anemia

	IM		PD		Total
	M	F	M	F	
<b>Membrane disorder</b>					
HS	30	60	169	117	376
HE	1	1	2	2	6
<b>Hemoglobin disorder</b>					
$\alpha$ -thalassemia			1		1
$\beta$ -thalassemia	2	4	6	6	18
Hemoglobin Madrid			1		1
<b>Enzyme deficiency</b>					
G-6-PD			5		5
PK			1		1
Enolase				1	1
Unknown cause			14	8	22
Total	33	65	199	134	431

Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics; M, male; F, female; HS, hereditary spherocytosis; HE, hereditary elliptocytosis; G-6-PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; PK, pyruvate kinase.



**Fig. 2.** Age distribution on diagnosis. Abbreviations: M, month; yr, year; UK, unknown; IM, internal medicine; PD, pediatrics.

핍이 1예(0.2%), 에놀라아제(enolase) 결핍이 1예(0.2%)였다. 원인을 알 수 없는 경우가 22예(5.1%) 있었다(Table 3).

5. 가족력

전체 환자 431명 중 가족력을 알 수 있는 환자는 358명이었으며 이 중 167명(46.6%)이 가족력을 보였다. 내과의 경우 전체 98명 중 가족력을 알 수 있는 환자 66명 중 38명에서 가족력이 양성으로 가족력을 알 수 있는 환자의 57.6%가 가족력이 있었다. 소아과의 경우 전체 333명 중 가족력을 알 수 있는 환자 292명 중 44.2%인 129명이 가족력이 있었다.

원인에 따른 가족력을 살펴보면 적혈구 막 이상의 경우 가족력을 알 수 있는 환자 319명 중 154명이 가족력을 보여 48.3%의 빈도를 보였으며, 혈색소 이상의 경우 15명의 환자 중 60.0%인 9명이 가족력을 보였고 적혈구 효소결핍의 경우 7예 중 에놀라아제 결핍과 PK 결핍 환자가 가족력을 가져 28.6%의 빈도를 보였다.

6. 진단 시 주소

소아 환자는 피부 창백이 가장 흔한 주소였고 비중대, 황달이 그 다음 순이었으며, 내과환자는 황달이 가

장 흔한 주소였고 비중대, 피부 창백이 다음 순으로 나타났다(Table 4).

7. 진단 시 검사소견

평균 혈색소는 적혈구 막 이상의 경우 소아 환자가

Table 4. Symptoms and signs of hereditary hemolytic anemia

Symptoms and signs	IM (n=98)		PD (n=333)	
	No.	(%)	No.	(%)
Skin pallor	30	(30.6)	195	(58.6)
Icteric sclera	61	(62.2)	108	(32.4)
Jaundice	66	(67.3)	142	(42.6)
Hepatomegaly	6	(6.1)	63	(18.9)
Abdominal distension	5	(5.1)	22	(6.6)
Splenomegaly	63	(64.3)	164	(49.2)
Dyspnea	4	(4.1)	7	(2.1)
Growth retardation	0	(0)	3	(0.9)
Heart failure	1	(1.0)	4	(1.2)
GB stone	7	(7.1)	4	(1.2)
Cholecystitis	0	(0)	0	(0)

Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics; GB, gall bladder.

Table 5. Laboratory findings on diagnosis

	Memb disorder		Hgb disorder		Enz def	UC
	IM	PD	IM	PD	PD	PD
Hgb (g/dL)	10.2±2.6	8.3±2.6	9.4±1.8	9.4±1.2	8.0±2.2	8.2±2.6
MCV (fL)	91.5±6.8	80.3±8.0	68.1±7.3	63.2±3.6	97.1±6.9	89.1±13.5
MCH (pg)	32.2±2.3	28.4±3.2	21.4±2.1	19.9±3.8	31.5±1.1	30.8±4.5
RDW (%)	17.9±3.0	20.7±4.4	18.3±3.2	21.8±7.6	14.9±2.9	20.1±7.8
WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	7.4±2.6	10.5±8.4	4.6±2.5	7.5±2.6	9.4±6.6	9.2±3.7
Platelet (×10 <sup>9</sup> /L)	226±97	328±142	220±72	355±106	367±172	260±103
C-reti (%)	7.8±5.0	6.5±5.4	2.6±1.1	2.5±4.3	5.5±4.8	6.0±5.4
TB (mg/dL)	4.6±3.2	4.5±5.6	3.0±1.2	1.3±1.4	1.4±0.8	4.4±4.1
IB (mg/dL)	3.6±4.7	3.2±5.0	2.4±0.9	1.1±1.6	1.1±0.5	4.4±4.5
LDH (IU/L)	414±222	657±414	277±153	377±125	1,329±1,129	672±504
G-6-PD (U/10 <sup>12</sup> RBC)					0.8±0.7	
HgA (%)			91.2±4.2	87.0±7.0	96.9±1.5	95.9±2.3
HgA2 (%)			4.6±2.0	5.0±1.6	2.7±2.0	2.9±0.2
HgF (%)			5.2±3.0	8.8±7.3		2.9±2.0
Haptoglobin (mg/dL)	10.7±9.6	13.3±18.6	22.9±14.8	55.5±35.6	5.1±0.1	15.8±22.8

Abbreviations: IM, internal medicine; PD, pediatrics; Memb, membrane; Hgb, hemoglobin; Enz def, enzyme deficiency; UC, unclassified; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; RDW, red cell distribution width; WBC, white blood cell; C-reti, corrected reticulocyte count; TB, total bilirubin; IB, indirect bilirubin; LDH, lactate dehydrogenase; G-6-PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; HgA, hemoglobin A; HgA2, hemoglobin A2; HgF, hemoglobin F.

8.3±2.6g/dL로 내과 환자의 10.2±2.6g/dL보다 유의하게 낮았다( $P<0.05$ ). 혈색소 이상 환자군의 평균 혈색소는 9.3±1.4g/dL로 적혈구 막 이상 환자군의 평균 혈색소인 8.8±2.7g/dL와 유의한 차이는 없었다. 적혈구 효소결핍 환자군의 경우 평균혈색소는 8.0±2.2g/dL였으며, 원인미상의 유전용혈빈혈 환자군의 경우는 8.2±2.6g/dL였다. 적혈구 막 이상에 의한 경우 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소는 소아 환자가 내과 환자보다 유의하게 낮았고, 적혈구분포폭, 백혈구, 혈소판, 젖산탈수소효소는 유의하게 높았으며, 교정망상적혈구, 총빌리루빈, 간접빌리루빈과 합토클로빈은 유의한 차이가 없었다.

적혈구 막 이상 환자군과 혈색소 이상 환자군을 비교하면 혈색소, 적혈구분포폭, 혈소판은 차이가 없었으며, 혈색소 이상 환자군이 적혈구 막 이상 환자군에 비해 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소, 교정망상적혈구, 백혈구, 총빌리루빈, 간접빌리루빈, 젖산탈수소효소는 유의하게 낮았고, 합토클로빈은 유의하게 높았다.

적혈구 효소결핍 환자군의 평균 혈색소는 8.0±2.2g/dL로 다른 원인에 의한 경우보다 낮은 경향을 보였고, 젖산탈수소효소는 1,329±11,29U/L로 높은 경향을 보였으나 검체 수가 적어 통계처리는 하지 않았다. G-6-PD 결핍환자의 평균 효소치는 0.8±0.7U/10<sup>12</sup>RBC였고, PK 결핍 환자의 PK치는 1.7U/10<sup>10</sup>RBC였고, 에놀라아제 결핍환자의 에놀라아제치는 0.04U/g of Hb 이었다(Table 5).

**8. 치료**

엽산치료를 받은 환자가 전체 환자의 46.6%인 201명이었으며, 비장적출술은 180명(41.8%)의 환자가 시행받았다. 적혈구 막 이상 중 유전타원형적혈구증 환자 6명은 모두 비장적출술을 시행받지 않았으며 유전구형적혈구증환자의 46.3%가 비장적출술을 받았다. 혈색소 이상 중 α 혹은 β 지중해빈혈증 환자 19명은 비장적출술을 시행받지 않았고, Hemoglobin Madrid 환자 1예는 비장적출술을 시행받았다. 적혈구 효소 결핍 중

PK 결핍증 1예와 에놀라아제 결핍 1예는 비장적출술을 시행받았으며, 에놀라아제 결핍 환자는 동종골수이식을 시행받았다. 수혈을 필요로 한 환자는 31.6%인 136명이었으며 수혈 받은 환자의 평균수혈량은 1.7단위/월이었다. 소수(1.6%)의 환자에서 철분 킬레이트요법이 필요하였다(Table 6).

**고 찰**

우리나라의 유전용혈빈혈은 적혈구 막 이상 중 유전구형적혈구증이 가장 흔한 것으로 보고되고 있으며<sup>2)</sup> 본 연구에서도 전체 대상환자의 87.2%가 유전구형적혈구증으로, 이 질환이 국내 유전용혈빈혈의 가장 흔한 원인으로 나타났다. 유전성 혈색소 이상은 지중해빈혈증과 비정상혈색소증으로 나눌 수 있으며, 지중해빈혈증은 혈색소를 구성하는 글로빈 사슬의 결핍에 의한 양적 불균형에 의하여 발생하고, 비정상혈색소증은 글로빈 사슬의 구조적 이상에 의한 질적이상으로 인해 발생하게 된다. 지중해빈혈증은 글로빈 유전자의 돌연변이나 결실 등에 의하여 글로빈 사슬이 결핍되어 두 종류의 글로빈 사슬 간에 양적인 불균형이 생기게 되고 지중해연안, 동남아시아, 아프리카 일부, 인도, 중국 등에서 다발하지만 전 세계적으로 발생하고 있다.<sup>6)</sup> 과거 우리나라에서는 매우 희귀한 질환으로 생각되었으나 1988년 구 등<sup>7)</sup>에 의해 경증 β 지중해빈혈증이 처음 보고된 이후 우리나라에서도 적지 않게 보고되고 있으며 유병률은 0.1% 이하로 추정되고 있다.<sup>8,9)</sup> 효소결핍에 의한 유전용혈빈혈은 드물지만 그중 G-6-PD 결핍이 가장 흔하고 우리나라에서도 20여 예 이상 보고되었다.<sup>10,11)</sup> PK 결핍증은 G-6-PD 다음으로 흔한 적혈구 효소결핍으로 1961년에 처음으로 보고된 이래 미국, 북유럽, 일본 등에서 대부분 보고되고 있지만 최근 우리나라에서도 한 가족에서 보고가 되었다. 이 가족에서는 근친결혼의 가족력이 없으며, 부모가 모두 1231G→A로 동일한 이중접합돌연변이를 보이고, 환자는 동종접합돌연변이를 나타낸 사실로 미루어 보면 한국인에서 1231A가 매우 드문 것은 아닐 것으로 추정할 수 있다.<sup>12)</sup>

국내에서 유전용혈빈혈에 대한 연구는 대부분 단일기관에서 임상적 고찰<sup>3-5)</sup> 혹은 단일기관에서 발생한 단일 질환의 분자진단적 접근<sup>8,9,13)</sup> 등이 대부분으로, 발생현황에 대한 전국적 규모의 연구는 많지 않아 1991년 대한혈액학회주관으로 1981년에서 1990년까지 10년간의 발생현황을 조사한 이후, 본 연구가 두

**Table 6.** Management of hereditary hemolytic anemia

Treatment	Number of cases (%)
Splenectomy	180 (41.8%)
Transfusion	136 (31.6%)
Folic acid	201 (46.6%)
Iron chelation	7 (1.6%)

번째이다.<sup>2)</sup> 당시의 결과와 비교해보면 연구기간은 10년으로 동일하였으며, 연구에 참여한 기관이 38개 병원, 57개과에서 35개 병원, 46개과로 감소하였음에도 불구하고 유전용혈빈혈 환자수는 내과 85명, 소아과 162명에서 내과 98명, 소아과 333명으로 증가하였다. 본 연구에서 연간 발생 빈도는 소아과에서는 10년간 크게 변하지 않은 반면, 내과에서는 2004년까지 증가하는 경향을 보였는데 이는 임상사사의 관심이 증가함에 따라 경증의 성인 유전용혈빈혈환자의 진단이 증가한 때문으로 생각된다. 원인별 빈도를 살펴보면 두 연구에서 공통적으로 유전구형적혈구증이 가장 흔하였는데 상대적인 빈도는 78.5%에서 87.2%로 증가하였다. 안 등<sup>2)</sup>의 연구에서는 지중해빈혈증이 0.8%, 혈색소 이상이 전체의 3.2%로 보고하였는데 이상혈색소는 명기되어 있지 않았다. 이에 반해 본 연구에서는 지중해빈혈증이 4.4%로 증가하였으며 이 중에는 과거에 보고된 적이 없는  $\alpha$  지중해빈혈증이 1예 포함되어 있었고, 이상혈색소증은 Hemoglobin Madrid 1예만이 보고되었다. 적혈구 효소결핍은 보고된 환자 수는 6명과 7명으로 비슷하였으나 본 연구에서는 과거 보고된 적이 없는 PK 결핍과 에놀라아제 결핍이 각각 1예씩 보고되어  $\alpha$  지중해빈혈증, PK 결핍과 에놀라아제 결핍이 매우 드물기는 하나 한국인에서 발생한다는 것을 보여주었다. 그러나 분자진단기법의 발달에도 불구하고 진단이 확실하게 내려지지 않은 경우도 5.1%를 차지하였다.

유전구형적혈구증은 대개 상염색체 우성 유전하며 약 25%에서 상염색체 열성 혹은 돌연변이에 의해 발생하며 이런 경우는 가족력이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 그러나 안 등<sup>2)</sup>의 연구에서는 11.9%만이 가족력이 확인되었고, 본 연구에서는 적혈구 막 이상의 경우 48.3%의 가족력을 보였다. 국내에서 가족력이 낮게 보고되는 이유는 유전구형적혈구증의 DNA 분석검사에 의한 연구가 없어 정확히 알 수는 없지만 유전양상의 차이에 의한 것이라기보다는, 본 연구에서 가족력을 기술하지 않은 경우가 16.9%나 되는 것으로 미루어 자세한 병력청취나 가족 검사를 통한 경증의 가족 내 환자를 발견하려는 노력이 부족한 것에 기인할 것으로 생각된다. 적혈구 효소이상에 의한 유전용혈빈혈은 대부분 열성으로 유전한다. G-6-PD 유전자는 Xq28에 위치하고 있으며 상염색체 열성유전을 하므로 주로 남성에 발생한다.<sup>15)</sup> 본 연구에서도 5예 모두 남성이었으며 가족력은 없었다. PK 결핍의 경우 빈혈의 가족력은 없었으나 분자진단검사에서 부모와 여동생이 동일한 과오돌연변이의 이형접합체로 밝혀졌고,<sup>12)</sup> 에놀라아제

결핍의 가족에서도 부모는 적혈구 에놀라아제가 정상 대조군보다 감소하여 있었고 여동생의 에놀라아제치는 정상이었으나 빈혈의 가족력은 없었다. 위의 결과로 미루어 연구 기간 동안 국내에서 발생한 효소결핍은 열성유전인 것으로 생각한다.

적혈구 막 이상의 진단 당시 평균혈색소는  $8.8 \pm 2.7$ g/dL였고, 소아 환자가  $8.3 \pm 2.6$ g/dL로 내과 환자의  $10.2 \pm 2.6$ g/dL 보다 유의하게 낮아 성인이 되어 진단된 경우는 소아기에 진단된 경우보다 경증임을 알 수 있었다. 혈색소이상은 적혈구 막 이상에 비해 평균혈색소는  $9.3 \pm 1.4$ g/dL로 유의한 차이가 없었으나 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소가 유의하게 낮아, 빈혈의 정도에 비해 심한 소구성, 저색소성 빈혈이 혈색소이상을 의심할 수 있는 하나의 단서가 될 수 있다는 것이 본 연구에서도 확인되었다. 본 연구에 보고된  $\beta$  지중해빈혈증은 빈혈의 정도에 의해 분류하면 3명은 중간  $\beta$  지중해빈혈증이었고, 15명은 경증  $\beta$  지중해빈혈증으로 철분 킬레이트요법을 필요로 하거나 울혈성심부전과 같은 부작용을 보인 예는 없었으며, 중증  $\beta$  지중해빈혈증은 국내에서는 거의 없는 것으로 생각한다.

요약하면 한국에서 유전용혈빈혈의 가장 흔한 원인은 유전구형적혈구증이지만, 분자진단기법의 발달로 과거 한국인에서는 없거나 매우 드문 것으로 알려져 있던 혈색소 이상이나 효소결핍으로 인한 유전용혈빈혈 환자에 대한 보고가 지속적으로 증가되고 있으며, 경증의 경우 성인이 되어 진단이 되는 경우도 많으므로, 유전용혈빈혈 특히 효소결핍이나 혈색소 이상이 만성용혈빈혈의 감별진단으로 반드시 고려되어야 할 것이다. 과거 우리나라는 단일 혈통으로 혈색소 이상의 빈도가 낮았으나,<sup>8)</sup> 최근 혈색소 이상의 유병율이 높은 동남아시아지역으로부터 취업 및 국제 결혼 등을 위하여 우리나라로 인구 이동이 증가하고 있으므로 국내에서 발생률이 점차 증가할 가능성이 많으므로 특히 관심이 요구되며, 소구성 빈혈 환자가 빈혈의 정도에 비해 MCV나 MCH가 심하게 낮은 경우, 철분치료로 회복되지 않는 소구성 빈혈 환자, 검사소견 및 임상적으로 용혈의 소견을 보이는 소구성 저색소성 빈혈환자에서는 지중해빈혈증을 의심하여야 한다.<sup>1)</sup> 최근 분자진단적 기법이 발전하였다고는 하나, 본 연구에서도 원인이 밝혀지지 않은 경우가 전체 환자의 5.1%나 차지하며, 유전용혈빈혈은 정확한 분자진단을 통한 진단 및 유전상담이 중요하다. 따라서 정확한 진단을 위해 체계적인 표준진단적 접근방법의 개발과 전국적인 규모의 전향적 연구가 필요하다고 하겠다.

## 요 약

**배경:** 최근 진단 기술의 발전으로 유전용혈빈혈로 진단되는 환자가 꾸준히 증가하고 있으나, 국내 현황에 대한 보고는 드물다. 이에 저자들은 최근 10년간 국내에서 발생한 유전용혈빈혈의 빈도 및 임상적 특성을 조사하고, 이를 근거로 전향적 조사를 실시함에 있어 정확한 진단을 위한 접근방법 등을 개발하고자 한다.

**방법:** 대한혈액학회 유전용혈빈혈연구회에서 작성한 설문조사지를 전국병원에 보내어 1997년부터 2006년까지 유전용혈빈혈로 진단받은 환자의 의무기록지를 바탕으로 성별, 증상의 발현시기, 임상증상, 가족력, 이학적 소견, 진단 당시의 검사소견과 치료, 치료 전후의 경과를 후향적으로 조사하였다. 35개 병원의 46개 과에서 회신을 보내왔으며, 내과는 16개 병원으로부터 98예, 소아과는 30개 병원으로부터 333예로, 총 431명의 환자를 대상으로 하였다.

**결과:** 소아과는 빈도변화가 없는 반면, 내과는 전반적으로 증가하는 추세를 보였다. 전체 대상환자의 성별빈도는 1.17 : 1로 비슷하였다. 그러나 소아과는 남녀비가 1.49 : 1로 남자에서 많았고, 내과는 1 : 1.97로 여자에서 더 많아 과별로 성별분포의 차이를 보였다. 74.2% (282/431)가 15세 이하에서 진단되었으나, 50세 이후 진단된 경우도 5% (19/431)였다. 원인을 살펴보면, 적혈구 막 이상에 의한 경우가 총 382예로 전체의 88.6%를 차지하였다. 그중 유전구형적혈구증이 376예 (87.2%), 유전타원형적혈구증 6예(1.4%)였다. 혈색소 이상에 의한 경우는  $\beta$  지중해빈혈증이 18예(4.2%),  $\alpha$  지중해빈혈증이 1예(0.2%), hemoglobin Madrid가 1예(0.2%)로 총 20예(4.6%)였고, 적혈구 효소 결핍이 원인인 경우는 총 7예(1.6%)로 G-6-PD 결핍이 5예(1.2%), PK 결핍이 1예(0.2%), 에놀라아제 결핍이 1예(0.2%)였다. 원인을 알 수 없는 경우가 22예(5.1%) 있었다. 평균 혈색소는 적혈구 막 이상의 경우 소아 환자가 내과 환자보다 유의하게 낮았다. 적혈구 막 이상 환자군과 혈색소 이상 환자군을 비교하면 혈색소, 적혈구분포폭, 혈소판은 차이가 없었으나, 혈색소 이상 환자군이 적혈구 막 이상 환자군에 비해 평균적혈구용적, 평균적혈구혈색소, 교정망상적혈구, 백혈구, 총빌리루빈, 간접빌리루빈, 젖산탈수소효소는 유의하게 낮았고, 합토글로빈은 유의하게 높았다. G-6-PD 결핍환자의 평균 효소치는  $0.8 \pm 0.7U/10^{12}RBC$ 였고, PK 결핍 환자의 PK치는  $1.7U/10^{10}RBC$ 였고, 에놀라아제 결핍환자의 에놀라아제치는  $0.04U/g$  of Hb이었다.

라아제치는  $0.04U/g$  of Hb이었다.

**결론:** 한국에서 유전용혈빈혈의 가장 흔한 원인은 유전구형적혈구증이지만, 과거 한국인에서는 없거나 매우 드문 것으로 알려져 있던 혈색소 이상이나 효소 결핍으로 인한 유전용혈빈혈 환자에 대한 보고가 지속적으로 증가되고 있다. 최근 분자진단적 기법이 발전하였다고는 하나, 본 연구에서도 원인이 밝혀지지 않은 경우가 전체 환자의 5.1%나 차지한다. 이에 정확한 진단을 위해 체계적인 표준진단적 접근방법의 개발과 전국적인 규모의 전향적 연구가 필요하다고 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hah JO. Hereditary hemolytic anemia. J Korean Med Assoc 2006;49:908-19.
- 2) Ahn DH, Sohn KC, Kang IJ, et al. Statistical analysis of hemolytic anemia in Korea. Korean J Hematol 1991;26:445-61.
- 3) Park JC, Kim YJ, Seo JJ, Moon HN, Ghim T, Park JE. A clinical study on hereditary spherocytosis. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 2000;7:9-15.
- 4) Kwon HS, Kang JC, Won SC, Oh SH, Lyu CJ. A clinical study on childhood hemolytic anemia according to etiological classification. J Korean Pediatr Soc 2003;46:883-8.
- 5) Kim DK, Han DK, Baek HJ, Kook H, Hwang TJ, Yeo CY. A clinical study of hereditary spherocytosis. Chonnam Med J. 2006;42:174-9.
- 6) Lukens JN. Abnormal hemoglobins: General principles. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2004:1247-62.
- 7) Koo MS, Lee HS, Ahn YM, Cho HI, Kim JQ, Kim SI. A case of  $\beta$ -thalassemia minor in a Korean family-The first case report in Korea-. Korean J Clin Pathol 1988;8:153-60.
- 8) Park SS, Lee YJ, Kim JY, et al.  $\beta$ -thalassemia in the Korean population. Hemoglobin 2002;26:135-45.
- 9) Lee YJ, Park SS, Kim JY, Cho HI. RFLP haplotypes of  $\beta$ -globin gene complex of  $\beta$ -thalassemic chromosomes in Koreans. J Korean Med Sci 2002;17:475-8.
- 10) Red cell enzymopathies. In: Cha YJ, eds. Hematology. Seoul, Korea: E-public, 2006;111-6.
- 11) Lee GB, Lee SJ, Kim YJ, et al. A case of G-6-PD Guadalajara. Korean J Pediatr 2004;47:210-3.



- 12) Park-Hah JO, Kanno H, Kim WD, Fujii H. A novel homozygous mutation of PKLR gene in a pyruvate-kinase-deficient Korean family. *Acta Haematol* 2005; 113:208-11.
  - 13) Lee YK, Cho HI, Park SS, et al. Abnormalities of erythrocyte membrane proteins in Korean patients with hereditary spherocytosis. *J Korean Med Sci* 2000;15:284-8.
  - 14) Agre p, Asimos A, Casella JF, McMillan C. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 1986;315: 1579-83.
  - 15) Elghetany MT, Banki K. Erythrocytic disorders. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier, 504-44.
-