

단일기관에서 진단받은 유전혈색소병증의 임상적 고찰

신종수 · 이문정 · 정현주 · 박준은

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

A Clinical Study on Hereditary Hemoglobinopathy: a Single Institute Experience

Jong Soo Shin, M.D., Moon Jung Lee, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Hemoglobinopathy is inherited anemia characterized by abnormal structure of one of the globin chains of the hemoglobin molecule and has been known to be rare in Korea. However, hemoglobinopathy in children has been reported more frequently than in past with the recent advancement of molecular testing. The purpose of this study was to investigate the clinical and laboratory findings, prevalence and complications of hemoglobinopathy of children.

Methods: Data of pediatric patients diagnosed with hemoglobinopathy from 2002 to February 2014 at Ajou University Hospital were surveyed. We analyzed patients' characteristics from clinical and laboratory findings retrospectively.

Results: Among a total of 10 children who were diagnosed with hemoglobinopathy, 9 patients were confirmed hemoglobinopathy by gene analysis. Eight patients had β thalassemia, 1 hemoglobin D disease, and 1 hemoglobin Koriyama. In most of the children, anemia was found incidentally and most of the children did not have symptoms. In the initial blood test, their mean hemoglobin concentration was 10.0 g/dL (range: 4.7-11.2 g/dL), mean corrected reticulocyte count was 3.9% (range: 0.9%-12.2%), and mean total bilirubin level was 1.0 mg/dL (range: 0.3-5.8 mg/dL).

Conclusion: The analysis of clinical and laboratory features showed that the characteristics of each type of hemoglobinopathy were similar to that previously reported. We recommend considering hemoglobinopathy if pediatric patient presents with hemolytic anemia. A well organized diagnostic approach including molecular genetic analysis is needed for accurate diagnoses and appropriate management of hemoglobinopathy.

Key Words: Hemoglobinopathy, Anemia, β thalassemia

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<http://dx.doi.org/10.15264/cpho.2014.21.1.9>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2014;21:9~15

Received on March 31, 2014

Revised on April 5, 2014

Accepted on April 14, 2014

Corresponding Author: Jun Eun Park
 Department of Pediatrics, Ajou
 University School of Medicine, 164,
 Worldcup-ro, Yeongtong-gu,
 Suwon 443-380, Korea
 Tel: +82-31-219-5610
 Fax: +82-31-219-5919
 E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

적혈구에서 혈색소는 산소를 운반하는 역할을 한다. 정상 혈색소는 헴(heme)과 글로빈(globin)으로 구성되고 글로빈은 α 와 α , β 와 β , 두 쌍의 폴리펩티드 사슬로 구성되며 출생 후

에는 혈색소 A($\alpha_2\beta_2$), 혈색소 F($\alpha_2\gamma_2$)와 혈색소 A2 ($\alpha_2\delta_2$)가 나타난다[1,2]. 정상에서는 이 글로빈 사슬이 균형을 유지하지만 뉴클레오티드의 대치, 결손, 삽입 등으로 인해 아미노산 배열이 바뀌게 되면 글로빈 사슬의 이상이 생기게 되고 혈색소병증을 일으키게 된다[3]. 유전혈색소병증은 지중해빈혈증과 비정상혈색소증으로 나눌 수 있으며, 지중해빈혈증은 혈색

소를 구성하는 글로빈사슬의 결핍에 의한 양적인 불균형에 의하여 발생하고, 비정상혈색소증은 글로빈사슬의 구조적 이상에 의하여 발생하게 된다. β 지중해빈혈증은 β 글로빈 사슬 생성에 이상이 생기고, α 지중해빈혈증은 α 글로빈 사슬 생성에 이상이 생겨서 글로빈 사슬 간에 양적인 불균형이 생기게 되며, 이상이 없는 글로빈 사슬의 양에 따라 임상 증상이 다르게 나타난다. 비정상혈색소증의 임상양상은 그 유형에 따라 다양하게 나타난다. 예를 들어 헤모글로빈 C병과 헤모글로빈 S병은 중한 임상적 특징을 보이고, 헤모글로빈 E병과 헤모글로빈 D병은 비교적 경한 임상적 특징을 보인다[4].

소아의 빈혈 중에는 철결핍빈혈과 감염성빈혈이 가장 높은 비율을 차지하나 최근 들어 생활 수준의 향상, 감염성 질환의 감소와 분자진단, 유전자검사 등의 진단 기술의 발전을 통하여 소아의 선천성 혈색소병증의 진단이 꾸준히 증가하고 있다 [5]. 또, 과거에는 한국에서 혈색소병증의 보고가 드물었으나 최근 동남아시아에서 인구가 유입되고 국제결혼이 많아져 혈색소병증의 유병률이 많아졌을 것으로 생각된다[6,7]. 전국적 규모의 국내 현황으로는 대한혈액학회에서 안 등이 1981년부터 1990년까지 10년간의 자료를 수집하여 934예의 후천성용혈빈혈과 유전용혈빈혈을 보고한 이후, 조 등이 1997년부터 2006년까지 유전용혈빈혈의 후향적 조사를 보고하였고, 박 등이 2007년부터 2011년까지 195예의 유전용혈빈혈을 보고하였다[6,8,9]. 이 보고들을 보면 과거에는 한국에서 희귀한 질환이었던 혈색소병증이 시간이 갈수록 지속적으로 증가하고 있음을 알 수 있다.

이에 저자들은 2002년부터 2014년 2월까지 13년간 아주대학교 병원 소아청소년과에 내원한 환자 중 혈색소병증으로 진단받은 환자에 대하여 임상 및 검사상의 특징과 합병증의 빈도 및 질병 경과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년부터 2014년 2월까지 아주대학교병원 소아청소년과에 내원하여 혈색소병증으로 진단받은 10명을 대상으로 하였다. 혈색소병증의 진단은 혈색소 전기영동검사를 통하여 Hb A, Hb F, Hb A2를 분석하였고, 중합효소 연쇄 반응을 통한 염기서열 분석을 시행하여 α 글로빈 유전자(*HBB* gene on chromosome 16p13.3)와 β 글로빈 유전자(*HBB* gene on chromosome 11p15.5)를 검사하였다. 환자들의 의무기록지를 바탕으로 하여 진단적 분류에 따라 나누어서 성별, 나이, 초기 임상 증상, 가족력, 신체검사 소견, 초기 검사소견(일반혈액검사, 망상적혈구수, 평균적혈구용적(mean corpuscular

volume), 락트산탈수소효소(lactate dehydrogenase), 혈청 빌리루빈, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), 혈색소전기영동검사, 유전자 검사), 진단 시 검사 소견, 진단 후 경과관찰 후의 검사 소견을 조사하였다.

결 과

1) 임상 양상

13년간의 연구기간 가운데 총 10명이 혈색소병증으로 진단 받았고 β 지중해빈혈증은 8명, 헤모글로빈 D 병 1명, Hb Koriyama 1명씩이었다. 남자:여자의 비가 4:6으로 성별 차이는 크지 않았으며, 환자 10명과 그들의 직계 가족 모두 한국인이었다. 혈색소병증 전체의 평균 연령은 11.3세(범위: 4.2-19세)였으며, β 지중해빈혈의 평균 연령은 12.4세(범위: 5.1-19세), 헤모글로빈 D병 환자의 연령은 5.5세, Hb Koriyama 환자의 연령은 9.1세였다(Table 1).

대부분 환자들의 진단 시 초기 증상은 무증상이었다. 8명(80%)은 다른 이유로 인하여 혈액검사를 하던 중 우연히 빈혈이 발견되었다. β 지중해빈혈 1명, Hb Koriyama 1명의 총 2명의 환자들만 초기증상으로 황달이나 적색뇨가 있어 빈혈 검사를 시행 받았다. 빈혈을 처음 진단 받고 혈색소병증으로 진단받기까지는 평균 1년 9개월이 걸렸고, 6명(60%)은 진단받기 전까지 경구 철분제를 복용했었다.

β 지중해빈혈 환자 8명 중 6명(75%)이 빈혈의 가족력이 있었다. 그 중에서 3명은 부모 중 한 명이 β 지중해빈혈이 있었다(Table 2).

2) 검사항목

혈색소병증 전체 10명의 초기 혈액검사결과로 평균 혈색소는 10.0 g/dL (범위: 4.7-11.2 g/dL)였고, 평균 망상적혈구수는 3.9% (범위: 0.9%-12.2%), 평균적혈구용적의 평균은 66.6 fL (범위: 56.4-92.2 fL), 평균 총 빌리루빈 수치는 1.0 mg/dL (범위: 0.3-5.8 mg/dL), 평균 락트산탈수소효소의 수치는 266.6 U/L (범위: 135-1,225 U/L)였다. 혈색소 전기영동검사에서 평균 Hb A2는 5.6% (범위: 2.0%-9.9%)이었다. Hb Koriyama 환자가 가장 낮은 혈색소 수치, 가장 높은 망상적혈구수와 총빌리루빈 수치, 락트산탈수소효소 수치를 보였다(Table 1).

3) 유전자 검사

전체 환자 10명 중 9명에게서 β 글로빈 유전자에서 돌연변이 확인을 위해 검사를 시행하였고 1명은 시행 예정이다. 검사를 시행한 환자 중 8명이 β 글로빈 유전자에서 돌연변이에

Table 1. Characteristics of the study population at initial evaluation

Parameters	β -Thalassemia (n=8)	Hb D disease (n=1)	Hb Koriyama (n=1)	All (n=10)
Demographic data				
Male:Female	4:4	0:1	0:1	4:6
Mean age at px, y (range)	12.4 (5.1-19)	4.2	6.2	11.3 (4.2-19)
Mean age at dx, y (range)	7.3 (1.3-15)	5.5	9.1	6.8 (1.3-9.1)
Family history of anemia	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (60%)
Family history of thalassemia	3 (37.5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (30%)
Presenting symptoms				
Jaundice	1 (12.5%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (20%)
Red urine	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (10%)
Complete blood count				
Mean Hb, g/dL (range)	10.4 (9.6-11.2)	10.9	4.7	10.0 (4.7-11.2)
Mean MCV, fL (range)	59.3 (56.4-70.8)	88.8	92.2	66.6 (56.4-92.2)
Mean MCH, pg (range)	19.1 (17.7-24.1)	28.9	30.3	20.9 (17.7-30.3)
Mean cReti, % (range)	1.3 (0.9-1.8)	5.9	12.2	3.9 (0.9-12.2)
Hemoglobin electrophoresis				
Mean Hb A, % (range)	90.1 (73.0-97.9)	70.6	92.7	88.4 (70.6-97.9)
Mean Hb F, % (range)	4.3 (0.0-25.0)	0.7	4.1	3.9 (0.0-25.0)
Mean Hb A ₂ , % (range)	5.6 (2.0-9.9)	4.1	3.2	5.2 (2.0-9.9)
Chemistry, mean				
Mean AST, IU/L (range)	26.4 (12-36)	35	65	31.3 (12-65)
Mean ALT, IU/L (range)	18.9 (6-44)	18	15	18.8 (6-44)
Mean Total bilirubin, mg/dL (range)	0.5 (0.3-1.1)	1.0	5.8	1.0 (0.3-5.8)
Mean LDH, U/L (range)	208.0 (135.0-246)	401.0	1,225.0	266.6 (135-1,225)

px, presentation; dx, diagnosis; Hb D disease, hemoglobin D disease; Hb Koriyama, hemoglobin Koriyama; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; cReti, corrected reticulocyte; Hb A, hemoglobin A; Hb F, hemoglobin F; Hb A₂, hemoglobin A₂; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase.

Table 2. Genotypes and phenotypes of individual children

Dx	Gene	Mutation	Age at dx (yr)	Presenting symptom	Hb (g/dL)	cReti (%)	Tbil (mg/dL)	Family history	RBC Tf	Complication
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 17 A>T	11.8	-	9.9	0.6	0.6	-	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon315+1G>A, (IVS II-1G>A)	8.9	-	11.6	1.6	0.3	-	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 2 T>G	4.7	-	9.1	1.1	0.5	β -Thal	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 1 A>G	15	-	10.6	1.8	1.1	Anemia	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 37 G>A	2.9	Jaundice	10.5	1.1	0.5	β -Thal	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon -81A>G	8.6	-	11.7	1.4	0.4	β -Thal	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 1 T>G	5.2	-	9.0	1.3	0.6	Anemia	-	-
β Tm	<i>HBB</i>	Codon 17 A>T	1.3	-	10.6	1.2	0.3	Anemia	-	-
HbD	-	-	4.2	-	9.9	8.1	1.3	-	-	-
Hb Koriyama	<i>HBB</i>	Codon 280-294dup, (Codon 93-97dup), p.C94_H98dup,	6.2	Hematuria, jaundice	7.7	21.4	4.0	-	Yes	Hepatosplenomegaly, calvarial vault thickening

Dx, diagnosis; yr, years; Hb, hemoglobin; cReti, corrected reticulocyte; Tbil, total bilirubin; RBC Tf, transfusion of red blood cells; β -Thal, β -Thalassemia; Hb Koriyama, hemoglobin Koriyama.

의한 우성유전 β 지중해빈혈로 진단 받았고 1명에게서 5번째 아미노산의 94에서 98번째 codon이 중복되어 있는 이형접합 돌연변이, *HBB* c.280_294dup, p.(Cys94_His98)dup.을 발견

하여 Hb Koriyama를 진단하였다[10] (Table 2).

4) β 지중해빈혈

β 지중해빈혈을 진단받은 8명은 모두 경증 β 지중해빈혈의 표현형을 가졌다. 그들은 평균 7.3세(범위: 1.3-15세)에 진단을 받았다. 1명만이 황달이 초기 증상으로 있었고 나머지는 다른 이유로 혈액검사를 하던 중 발견되었다(Table 1). 초기 검사 소견과 마지막 추적 관찰 검사에서 빈혈은 경하게 낮았고 총빌리루빈 수치는 정상 범위에 있었다. 초기 검사 시 평균 혈색소 수치는 10.4 g/dL (범위: 9.6-11.2 g/dL)였고 평균 망상적혈구수는 1.3% (범위: 0.9%-1.8%), 평균적혈구용적의 평균은 59.3 fL (범위: 56.4-70.8 fL), 평균 총 빌리루빈 수치는 0.5 mg/dL (범위: 0.3-1.1 mg/dL)였다(Table 1). 추적 관찰 중 마지막 검사 시 평균 혈색소 수치는 10.6 g/dL (범위: 9.5-11.1 g/dL)이었고 평균 망상적혈구수는 1.3% (범위: 1.0%-1.8%)였으며 평균적혈구용적의 평균은 58.7 fL (범위: 55.8-70.6 fL), 평균 총 빌리루빈 수치는 0.6 mg/dL (범위: 0.4-1.1 g/dL)였다(Table 3). 8명의 환자에서 발견된 *HBB* 유전자의 돌연변이는 모두 한국인에서 보고되었던 돌연변이였다. 초기증상으로 황달이 있던 남자 환자는 *HBB* 유전자가 codon 37 (T→A)로 치환된 돌연변이였으며 그의 어머니도 β 지중해빈혈을 가지고 있었다.

5) 헤모글로빈 D병

헤모글로빈 D병을 진단받은 여자 환자는 급성 후두염으로 혈액검사를 시행하여 빈혈이 발견되었고 4.2세에 진단받았

다. 초기 검사 시 혈색소 수치는 10.9 g/dL였으며 망상적혈구수는 5.9%였고, 평균적혈구용적은 88.8 fL, 총 빌리루빈 수치는 1.0 mg/dL이었다. 혈색소 전기영동검사에서 Hb F는 0.7%, Hb A2는 4.1%로 증가해있었으며 Hb D는 24.6%로 증가해있어 헤모글로빈 D병을 진단할 수 있었다. 이 환자를 8개월 간 추적관찰 하였으며 마지막 검사 시 혈색소 수치는 10.9 g/dL, 망상적혈구수는 3.7%였고, 평균적혈구용적은 92.7 fL, 총 빌리루빈 수치는 1.2 mg/dL이었다(Table 2).

6) Hb Koriyama

Hb Koriyama를 진단받은 여자 환자는 재태 연령 37주에 2,750 g으로 이상 없이 개인병원에서 출생되었고 생후 2일 총 빌리루빈 13.0 mg/dL의 황달을 보여 본원에 입원하였다. 광선치료 후 황달은 치료되었으나 3개월 후 적색뇨와 창백함을 주소로 다시 내원하였고 당시 검사소견은 혈색소는 4.4 g/dL였고, 망상적혈구수는 12.2%, 평균적혈구용적은 92.2 fL, 총빌리루빈은 5.8 mg/dL이었고 심한 빈혈을 보여 농축적혈구를 수혈 받았다. 그 후 추적관찰하며 유전성 용혈성 빈혈의 감별을 위해 삼투압취약성 검사, 적혈구 막단백질 검사를 시행하였으나 정상이었으며, 혈색소 전기영동검사에서 Hb A는 92.7%로 낮았고 Hb F는 4.1%로 높았으며 Hb A2는 3.2%로 정상 범위였다[10]. *HBB*와 *HBA* 유전자 검사를 시행하여 Hb Koriyama를 진단하였다[10]. 그 후 추적관찰하며 마지막 검사 시 혈색소는 6.6 g/dL이며, 망상적혈구수는 3.7%, 평균적혈구

Table 3. Characteristics of the study population at follow-up

Parameters	β-Thal (n=8)	Hb D (n=1)	Hb Koriyama (n=1)	All (n=10)
Follow-up				
Mean FU duration, y (range)	4.1 (0.6-8.5)	3.3	9.1	4.5 (0.6-9.1)
Mean age at FU, y (range)	9.3 (3.1-16)	5.2	9.1	8.9 (3.1-16)
Complete blood count				
Mean Hb, g/dL (range)	10.6 (9.5-11.1)	10.9	6.6	10.2 (6.6-11.1)
Mean MCV, fL (range)	58.8 (55.8-70.6)	92.7	132.7	69.5 (55.8-132.7)
Mean MCH, pg (range)	18.8 (17.3-23.9)	29.5	32.8	21.2 (17.3-32.8)
Mean cReti, % (range)	1.3 (1.0-1.8)	3.7	3.7	1.4 (1.0-3.7)
Chemistry				
AST, IU/L (range)	26.5 (12-36)	43	72	32.4 (12-72)
ALT, IU/L (range)	14.6 (6-22)	15	14	14.6 (6-22)
Total bilirubin, mg/dL (range)	0.6 (0.4-1.1)	1.2	6.4	1.2 (0.4-6.4)
Complications				
Splenomegaly	2 (25%)	0 (0%)	1 (100%)	3 (30%)
Growth retardation	2 (25%)	0 (0%)	1 (100%)	3 (30%)
Calvarial vault thickening	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (12.5%)

β-Thal, β-Thalassemia; Hb D, hemoglobin D disease; Hb Koriyama, hemoglobin Koriyama; FU, follow up; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; cReti, corrected reticulocyte; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase.

용적은 132.7 fL, 총빌리루빈은 6.4 mg/dL로 정기적인 수혈을 받으며 경과 관찰 중이다[10].

7) 치료

대부분의 환자들은 경과관찰 기간 중에 약물, 수혈 등의 치료를 받지 않았고 Hb Koriyama 환자 1명만이 정기적인 농축 적혈구 수혈을 받았다. 그녀는 생후 3개월에 첫 수혈을 받은 이후로 3개월마다 정기적으로 수혈을 받고 있으며, 3세에 비장절제술을 받았고, 현재 철분 킬레이트제와 엽산을 복용하고 있다.

8) 결과

대부분의 환자들은 신체검사에서 이상 소견이 없었다. 진단 당시 비장비대가 있는 환자는 β 지중해빈혈 환자 2명(25%), Hb Koriyama 환자 1명(100%) 이었고, 담석증이 있는 환자는 없었다. 모든 환자에게 추적 관찰 중 두개골 단순 방사선 검사를 시행하였고 Hb Koriyama 환자가 6.5세일 때 두개골의 확장과 비후가 발견되었다(Table 2, 3).

외래에서 추적 관찰하며 환자들의 신장과 체중을 측정하였고 β 지중해빈혈 환자 2명(20%), Hb Koriyama 환자 1명(100%)이 신장과 체중이 10백분위수 미만이었으며, 3백분위수 미만인 환자는 없었다.

고 찰

유전용혈빈혈은 유전적으로 적혈구가 정상적인 수명을 살지 못하고 빨리 파괴되어 순환 혈액에서 제거되며 골수의 생산능력보다 파괴가 더 많아 빈혈이 발생하게 되는 것을 말한다[5]. 병인에 따라 적혈구막이상, 혈색소병증, 효소 결핍으로 분류가 된다[3]. 유전용혈빈혈 중 적혈구막이상은 가장 흔한 원인이며 단일 기관에서의 임상적 고찰, 분자진단적 고찰 등이 보고되고 있다. 이에 반해 혈색소병증은 우리나라에서 희귀한 질환으로 알려져 있었고 국내 기관에서의 보고는 드물었다[6,8]. 그러나 최근 유전자 검사, 분자 진단 검사 등 진단 기술의 발전으로 유전혈색소병증으로 진단 받는 환자는 꾸준히 증가하고 있어 혈색소병증에 대한 보고가 필요하였다[6,8,9,11].

2002년부터 2014년 2월까지 아주대학교 병원 소아청소년과에 내원하여 혈색소병증으로 진단받은 10명과 국내에서 전국적인 규모로 시행한 유전용혈빈혈의 보고들에서 혈색소병증의 빈도, 진단 시 주소, 가족력, 진단 시 혈액검사소견, 치료 등을 비교해보았다. 소아의 혈색소병증의 증례 수는 안 등이 보고한

1981년부터 1990년까지의 연구에서는 10명이었고, 조 등이 보고한 1997년부터 2006년까지 유전용혈빈혈의 조사에서는 20명, 박 등이 보고한 2007년부터 2011년까지의 유전용혈빈혈의 조사에서는 39명이었다[6,8,9]. 본 연구는 2002년부터 2007년까지 4명, 2008년부터 2014년까지 6명을 진단하였다. 시간이 지날수록 증례 수가 많아지고 유전용혈빈혈 전체에서의 비율도 많아지는 것을 알 수 있으며, 이는 분자진단 기법의 발전과 동남아시아에서의 인구유입에 따른 것으로 보인다[6,9]. 전국 규모의 세 보고 모두에서 진단 시 주소는 무증상, 창백, 비장비대, 황달의 순서로 흔하게 나타났다. 본 보고에서는 무증상 8명(80%), 황달 2명(20%)의 순서로 나타났다[6,8,9]. 이러한 현상으로 볼 때 증상이 경하여 발견하지 못하고 있는 β 지중해빈혈증이나 다른 혈색소병증이 있다는 것을 생각할 수 있다. 현재 혈색소병증의 유병률이 높은 동남아시아지역으로부터 인구 유입이 증가되고 있으므로 이런 혈색소병증의 발생 빈도는 증가할 것이기 때문에 철분제로 치료되지 않는 빈혈 환자는 혈색소병증을 의심해보고 신체검사, 분자진단 검사 등을 시행해 보아야겠다[7]. 조 등의 보고에서는 혈색소병증 환자 중 60%에서 가족력이 있었고, 박 등의 보고에서는 52%에서 가족력이 있었다[6,9]. 본 보고에서는 6명(60%)에서 가족력이 있었으며 위의 보고들과 비슷한 빈도를 보였다. 평균 혈색소는 조 등의 보고에서는 9.3 ± 1.4 g/dL였고, 박 등의 보고에서는 10.4 ± 2.3 g/dL였으며 본 연구에서는 10.0 g/dL (범위: 4.7-11.2 g/dL)였다. 박 등의 보고에서 평균 망상적혈구수는 $1.8 \pm 1.4\%$ 였고, 평균적혈구용적의 평균은 74.3 ± 17.4 fL, 평균 총 빌리루빈 수치는 7.2 ± 10.1 mg/dL였다[6]. 본 보고에서 평균 망상적혈구수는 3.9% (범위: 0.9-12.2%)였고, 평균적혈구용적의 평균은 66.6 fL (범위: 56.4-92.2 fL), 평균 총 빌리루빈 수치는 1.0 mg/dL (범위: 0.3-5.8 mg/dL)로 검사 소견은 전국 규모의 보고들과 차이를 보이지 않았다. 치료로는 조 등의 보고에서 혈색소병증 환자들 중 10%에서 비장절제술을 시행 받았고, 박 등의 보고에서는 혈색소병증 환자들은 비장절제술을 받지 않았고 10%에서 적혈구 수혈을 하였다. 본 보고에서는 10%에서 비장절제술을 시행 받고 10%에서 수혈을 받았다. 전국 규모의 보고들은 유전용혈빈혈 전체를 대상으로 하였고, 본 연구에서는 혈색소병증만 연구한 보고이며, 증례 수가 많지 않아 직접적인 비교는 어려우나 빈도, 주소, 가족력, 검사 소견, 치료 등이 전국 규모의 보고들과 큰 차이를 보이지 않음을 알 수 있다[6,8,9].

본 보고와 위의 전국 규모 보고의 차이로는 박 등의 보고에서는 α 지중해빈혈 5명, β 지중해빈혈 20명, 불안정혈색소병 1명이었으나, 본 보고에서는 α 지중해빈혈이 없었다[6]. 박 등

의 보고에서 β 지중해빈혈 환자 20명 중 1명, α 지중해빈혈 환자 5명 중 3명의 환자의 어머니가 동남아시아인이었으나, 본 보고에서는 환자의 직계 가족이 모두 한국인이었다. 소구성 저색소성 빈혈 환자에게 동남아시아인 직계 가족이 있다면 유전자 검사를 반드시 시행해보아야겠다. 또, 박 등의 연구에서 β 지중해빈혈 환자 20명 중 2명이 중증 빈혈(혈색소 <8 g/dl)을 보였으나, 본 보고에서 β 지중해빈혈 8명 모두 경증 빈혈(혈색소 8.1-12 g/dl)을 보였다[6]. 유전용혈빈혈이 경증 증상과 검사 소견을 보이더라도 적극적인 유전자 검사가 필요 하겠다.

β 지중해빈혈은 8명(80%)으로 빈도가 가장 높았으며 모두 경증 β 지중해빈혈이었다. 경증 β 지중해빈혈은 중증 β 지중해빈혈에 비해 임상 증상이 가볍고 비장비대, 골비대 등의 합병증의 빈도도 낮게 나타난다. 빈혈도 정상인보다 약간 낮게 나타나기 때문에 철결핍빈혈로 오진하기 쉽고 늦은 연령에 발견하게 된다. 혈색소 전기영동검사에서 특징적으로 90% 이상에서 Hb A2가 3.4-7%로 증가하며, 50%는 Hb F가 2-6% 정도로 약간 증가되어 있다. 본 보고에서 β 지중해빈혈 환자들의 초기 검사 시 평균 혈색소는 10.4 g/dL (범위: 9.6-11.2 g/dL)로 약간 낮게 나타났으며 총빌리루빈은 0.5 mg/dL (범위: 0.3-1.1 mg/dL)로 정상 범위에 있었으며 Hb A2가 평균 5.6%, Hb F가 4.3%로 약간 증가되어 있었다. 8명의 환자 중 1명만이 초기 증상에서 황달이 나타났고 비장비대, 담석증, 골비대 등의 합병증은 없었다.

헤모글로빈 D병은 Hb D Los Angeles와 Hb D Punjab을 포함하고 있으며 β 글로빈사슬의 121번째 글루탐산염이 라이신으로 치환되어 발생하게 되며 주로 무증상의 이형접합체로 나타난다[12,13]. 셀룰로즈 아세테이트 전기영동검사에서 혈색소 D는 혈색소 S와 같은 이동도를 보이지만 pH 6.2의 시트르산 완충 전기영동검사에서 다른 이동도를 보이기 때문에 구별할 수 있다[14]. 헤모글로빈 D병 유전자는 DNA 증폭법과 글로빈 사슬 분석을 통해 발견할 수 있다[15]. 헤모글로빈 D병은 적혈구의 수와 크기가 줄어들게 되어 경한 빈혈을 일으키게 되고 심각한 합병증을 일으키지 않아 대부분은 치료가 필요 없다. 우리의 연구에서 헤모글로빈 D병을 가진 환자는 급성 후두염으로 검사하던 중 혈색소 10.9 g/dL로 경한 빈혈을 보여 추가 검사하게 되었다. 혈색소 전기영동검사에서 Hb A는 70.6%로 감소하였고 Hb D는 24.6%로 증가해있었으며 합병증은 보이지 않았다. 확진을 위해서 환자와 보호자에게 DNA 염기순서분석, 제한효소분석을 시행할 예정이다.

불안정혈색소병이란 혈색소의 구조이상으로서 험과 글로빈 사슬 사이의 정상적인 결합이 파괴되어 혈색소의 용해도가

저하되고 용혈이 발생하는 유전 혈액질환이다. 무증상부터 중증 만성 용혈빈혈까지 다양한 정도의 증상이 발현되며, 빈혈의 심한 정도는 혈색소 변이형 및 변이된 혈색소 양에 의하여 결정된다[16,17]. Hb Koriyama는 β 글로빈 사슬의 이상에 의해 나타나는 매우 불안정한 혈색소 변이형이다. 뉴클레오티드 서열의 변화로 인해 분자 구조의 변형이 생기고 심한 용혈과 망상적혈구증가증, 간비장비대, 비결합고빌리루빈혈증, 하지 궤양, 담석, 담도 질환 등이 나타난다[18]. 우리 병원에서 진단된 Hb Koriyama 환자는 중증의 용혈성 빈혈이 지속되어 혈색소 전기영동검사와 혈색소 안정성 검사를 시행하였으나 이상이 없어 유전자 검사를 시행하였고 매우 드문 혈색소 변이형인 Hb Koriyama를 진단 받았다[10]. 초기 검사 소견에서 혈색소 4.4 g/dL, 망상적혈구수 12.2%, 평균적혈구용적은 92.7 fL, 총 빌리루빈 5.8 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.8 mg/dL, AST 65 IU/L, ALT 15 IU/L였다. 생후부터 지속되는 혈색소 감소로 인해 정기적으로 수혈을 받았고 3세에 비장절제술을 시행 받았으나 6세에 유전자 검사를 통해 진단받았다(Table 2). 불안정 혈색소병은 혈색소 전기영동검사와 혈색소 안정성 검사에서 정상 결과를 보일 수도 있기 때문에 원인을 모르는 유전비구형 적혈구성 용혈성빈혈 환자는 유전자 검사까지 시행해야 한다.

우리 연구는 단일 기관에서만 시행되어 적은 수의 환자만 참여한 한계를 가지고 있다. 한국에서 유전성 용혈을 조사한 연구들과 비교했을 때 유병률이나 임상적 특징, 유전자형들과 차이를 보이지 않고 있다. 추후 여러 기관이 참여하는 전향적 연구의 계획이 필요하겠고 빈혈에 대한 폭넓은 감별진단을 생각하며 체계적인 진단 과정이 필요하겠다.

참 고 문 헌

- Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:215-27.
- Huisman TH. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6:1-30.
- Hah JO. Hemolytic anemia in pediatrics. *Korean J Pediatr* 2007;50:511-8.
- Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem* 2000;46:1284-90.
- Kwon HS, Kang JC, Won SC, Oh SH, Lyu CJ. A clinical study on childhood hemolytic anemia according to etiological classification. *Korean J Pediatr* 2003;46:883-8.
- Park ES, Jung HL, Kim HJ, et al. Hereditary hemolytic anemia in Korea from 2007 to 2011: A study by the Korean Hereditary Hemolytic Anemia Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Res* 2013;48:211-6.

7. Kang EY, Lee HJ, Choi SI, Park EH, Kim SY, Hwang PH. Three cases of β -thalassemia in children with HBB gene mutation. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:192-7.
8. Ahn DH, Sohn KC, Kang IJ, et al. Statistical analysis of hemolytic anemia in Korea. *Korean J Hematol* 1991;26:445-61.
9. Cho HS, Hah JO, Kang IJ, et al. Hereditary hemolytic anemia in Korea: a retrospective study from 1997 to 2006. *Korean J Hematol* 2007;42:197-205.
10. Park S, Park JE, Cho SI, Jeon Y, Park SS, Seong MW. The first study on nucleotide-level identification of Hb Koriyama in a patient with severe hemolytic anemia. *Ann Lab Med* 2012;32:99-101.
11. Hong CR, Kang HJ, Lee JW, et al. Clinical characteristics of pediatric thalassemia in Korea: a single institute experience. *J Korean Med Sci* 2013;28:1645-9.
12. Itano HA. A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1951;37:775-84.
13. Baglioni C. Abnormal human haemoglobins, VII. Chemical studies on haemoglobin D. *Biochim Biophys Acta* 1962;59:437-49.
14. Zeng YT, Huang SZ, Zhou LD, et al. Identification of hemoglobin D Punjab by gene mapping. *Hemoglobin* 1986;10:87-90.
15. Lane PA, Witkowska HE, Falick AM, Houston ML, McKinna JD. Hemoglobin D Ibadan-beta zero thalassemia: detection by neonatal screening and confirmation by electrospray-ionization mass spectrometry. *Am J Hematol* 1993;44:158-61.
16. Patrinos GP, Giardine B, Riemer C, et al. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Res* 2004;32:D537-41.
17. Giardine B, van Baal S, Kaimakis P, et al. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations: 2007 update. *Hum Mutat* 2007;28:206.
18. Kawata R, Ohba Y, Yamamoto K, et al. Hyperunstable hemoglobin Koriyama anti-Hb Gun Hill insertion of five residues in the beta chain. *Hemoglobin* 1988;12:311-21.