

한국에서의 발작성야간혈색소뇨증에 대한 임상적 고찰

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
최 희 정 · 이 순 남

= Abstract =

A Clinical Study on Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Korea

Hee Jung Choi · Soon Nam Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Background : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is an uncommon acquired hemolytic anemia and characterized by increased sensitivity of erythrocytes to the lytic action of complement system, developing intravascular hemolysis. PNH is complicated by anemia, infection and thrombosis. The more prolonged survival comparable to literature was noted and so, we performed this study.

Method : The previously reported twenty nine cases and six cases were collected at Ewha Womens University Hospital from Dec.1979 to Dec.1994 and were analyzed for clinical characteristics and progress.

Result : 1) The age distribution was ranged from 16 to 61 years with mean of 30 years and male to female ratio was 1.5 : 1. The duration from the onset of symptoms to diagnosis was ranged from 3 days to 40 years and above 5 years was 22.9%. The subjective symptoms attributable to anemia were in 13 cases, to dark urine after sleep in 10 cases, to jaundice in 5 cases, to abdominal pain in 3 cases, to hemorrhage in 4 cases. The various diagnoses made before PNH were aplastic anemia in 14 cases, hemolytic anemia in 5 cases, liver disease in 4 cases, iron deficiency anemia in 3 cases, idiopathic thrombocytopenic purpura in 1 cases, reversed cases from aplastic anemia to PNH in 2 cases.

2) Laboratory data showed :

- (1) anemia(Hg below 12g/dL) in 35 cases with mean of 7.3g/dL.
- (2) leukocytopenia(below 4,000/mm³) in 5 cases, leukocytosis in 1 case with mean 4,100/mm³ except patient with chronic myelocytic leukemia.
- (3) thrombocytopenia(below 150,000/mm³) in 10 cases with mean 106,000/mm³.
- (4) reticulocytosis(over 2.0%) in 20 cases with mean 4.3%.
- (5) Bone marrow examination revealed hypocellular in 2 cases, normocellular in 4 cases, hypercellular in 3 cases and erythroid hyperplasia in all cases.

- (6) positive Ham's test in 13 cases among 14 cases.
 - (7) positive sucrose hemolysis test in 10 cases among 10 cases.
 - (8) decreased serum haptoglobin in 2 cases among 3 cases.
- 3) The treatment was consisted of blood transfusion in 26 cases among 35 cases, especially washed RBC in 13 cases, iron in 14 cases, folic acid in 10 cases, dextran in 5 cases, busulfan in 1 case, corticosteroid in 26 cases, androgen in 15 cases and anticoagulant in 3 cases.
- 4) The observed complications were infection in 3 cases, cerebral infarct in 2 cases and acute renal failure in 2 cases.
- 5) The nineteen patients were still alive, four patients dead, ten patients were lost during follow-up period. The duration of most prolonged survival case was 41 years 10 months. They were followed from 0.3 to 115 months.

Conclusion : In analyzing the characteristics of PNH patients and prolonged survivals, the data reported suggest, although the laboratory abnormalities persisted in the prolonged survival, the prognosis will be good if conservative treatment and prevention of complication is tried.

KEY WORDS : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

서 론

연구대상 및 방법

발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 이하 PNH라 함)은 조혈 간세포 장애로 인해 적혈구가 보체계에 민감해져 혈관내 용혈을 일으키게 되는 드문 후천적 용혈성 빈혈이다. PNH의 병인은 조혈세포관락의 이상이 적혈구 세포막의 단백질 결핍에 의한 보체결합의 민감성을 가져와 세포 용혈이 일어나게 되는 것으로 보고 있다. 적혈구 막 단백질 결손이 중요한 기전으로 작용하는데, 아세틸콜린 에스테라제(AChE), DAF(decay accelerating factor), MIRL(membrane inhibitor of reactive lysis, CD 59, HRF 20), glycophorin A, restriction factor(C8-binding protein)의 결손과 이들이 phosphatidyl inositol (PI) 의존성 세포막 연결(membrane linkage)에 장애를 가져와서 PNH세포가 보체에 민감하게 된다고 설명하였다¹⁻³⁾.

PNH는 빈혈, 감염, 황달, 혈전 등의 합병증이 있고, 재생불량성빈혈이나 골수섬유화증 등으로 전환되기 쉽다. 문헌상에는 10년정도 생존하는 것으로 되어 있으나⁴⁾ 더욱 장기간 생존하는 예를 경험하였기에 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 경험한 6례와 국내문헌에 보고된 29례 등 총 35례에 대한 임상적 고찰을 하여 그 결과를 보고하는 바이다.

1979년 12월부터 1994년 12월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에 내원하여 PNH로 확진된 6례와 1962년 1월부터 1994년 12월까지 국내문헌에 보고된 29례⁵⁻¹²⁾를 합한 총 35례를 대상으로 하여 임상 기록지 및 발표논문들을 참고로 하여 연령별, 성별분포, 임상증상, 검사 소견, 치료, 임상경과 등에 대해서 조사하였다.

관찰결과

1. 임상 증상

PNH로 진단받은 35례중 남자 21례, 여자 14례로 남녀비는 1.5 : 1 이었으며, 평균 연령은 30세(16~61세)로 20대가 15례로 가장 많았다(Fig. 1). 임상증상 발현시에서 확진까지의 기간은 3일에서 40년까지 매우 다양하였고 5년이후 진단이 가능한 경우가 8례 있었다(Table 1).

임상증상은 기록이 있는 14례중 13례에서 전신쇠약감, 현기증 등의 빈혈증상을 보이고 있었고, 수면후 갈색뇨 10례, 황달 5례, 복통 3례, 비출혈 등 출혈 4례, 레이노드 현상이 1례 있었다(Table 2).

PNH로 확진되기 전까지의 타진단명은 단순히 빈

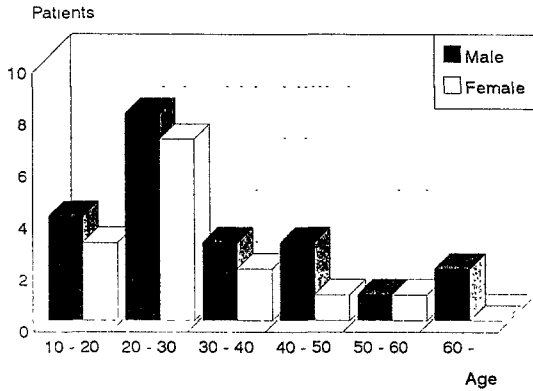


Fig. 1. Age and sex distribution.

혈로 알고 있었던 3례와 재생불량성빈혈 14례, 용혈성빈혈 5례, 간질환 4례, 철결핍성빈혈 3례, 특발성 혈소판감소성자반증 1례, 재생불량성빈혈의 경과 중

PNH로 전환이 확인된 경우가 2례 있었다(Table 3).

2. 검사소견

진단 당시의 혈색소치는 6g/dL 이하가 5례, 6~9g/dL이 5례, 9~12g/dL이 4례로 전례에서 12g/dL 미만을 보였고 평균 혈색소치는 7.3g/dL이었다.

백혈구 감소(4,000/mm³이하)는 5례, 정상범위가 8례, 백혈구 증가(10,000/mm³이상)는 1례였는데 만성골수성백혈병이 합병된 예였고, 이를 제외한 평균 백혈구수는 4,100/mm³(2,500~8,600/mm³)이었다. 혈소판수는 10례에서 감소, 정상이 3례, 증가된 레가 1례 있었고 만성골수성 백혈병에서 증가되었던 경우를 제외한 평균 혈소판수는 106,000/mm³로 감소를 보였다. 망상구수는 2%이하가 5례, 2~5%가 5례, 5% 이상이 4례로 평균 4.3%(0.2~10.1%)로 증가를

Table 1. Duration for confirming PNH

	No. of pts			%
	EWHA	Other	Total	
<1 mo	0	6	6	17.1
1 ≤, <6 mo	2	4	6	17.1
6 ≤, <12 mo	2	3	5	14.3
1 ≤, <2 yrs	0	6	6	17.1
2 ≤, <5 yrs	0	4	4	11.5
≥5 yrs	2	6	8	22.9
Total	6	29	35	100

Table 2. Clinical manifestations

	No. of pts			%
	EWHA(n=6)	Other(n=8)	Total(n=14)	
Anemic symptom	6	7	13	92.9
Dark urine	6	4	10	71.4
Jaundice	2	3	5	35.7
Hemorrhage	0	4	4	28.6
Abdominal pain	3	0	3	21.4
Raynaud phenomenon	1	0	1	7.1

Table 3. Various diagnoses other than PNH

	No. of pts			%
	EWHA(n=6)	Other(n=29)	Total(n=35)	
Aplastic anemia	3	10	13	44.3
Hemolytic anemia	2	5	5	17.2
Liver disease	0	4	4	13.8
IDA	0	3	3	10.3
Anemia(unclassified)	1	2	3	10.3
ITP	0	1	1	3.4
Total	6	25	29	100

Table 4. Hematologic findings

	No. of pts		
	EWHA(n=6)	Other(n=8)	Total(n=14)
Hemoglobin(g/dL)			
<6	2	3	5
6≤, <9	3	2	5
9≤, <12	1	3	4
Leukocyte(x10 ³ /mm ³)			
<4	4	1	5
4≤, <10	2	6	8
≥10	0	1	1
Platelet(x10 ³ /mm ³)			
<150	3	7	10
150≤, <450	3	0	3
≥450	0	1	1
Corrected Reti(%)			
<2	2	2	4
2≤, <5	4	2	6
≥5	0	4	14

Table 5. Bone marrow examination

	No. of pts			%
	EWHA(n=4)	Other(n=5)	Total(n=9)	
Cellularity				
hypercellular	1	2	3	33.3
hypocellular	0	2	2	22.2
normocellular	3	1	4	44.5
Iron				
absent or decreased	1	2	3	33.3
not decreased	3	1	4	44.5
Erythroid hyperplasia	4	5	9	100.0

보였다(Table 4).

골수소견상 세포의 증식도는 증가 3례, 감소 2례, 정상 4례였다. 저장철염색은 감소가 3례였고 그렇지 않은 경우가 4례였다. M : E비는 시행한 9례 전례에서 적아구계 증식을 보였다(Table 5).

Leukocyte alkaline phosphatase(LAP)치는 시행된 4례중 전례에서 현저한 감소를 보였고 Coombs 검사는 13례에서 시행되었는데 직접 및 간접검사 모두 전례에서 음성이었다. Ham 검사는 14례중 13례가 양성이었고, 1례는 음성이었다. sucrose hemolysis test는 시행한 10례 모두에서 양성을 보였고 Ham 검사가 음성인 1례는 sucrose hemolysis test에 양성이었다.

Hemosiderinuria는 시행한 10례중 9례에서 양성이

었고 혈색소뇨는 시행한 5례중 3례에서 양성을 보였고. 혈청 haptoglobin은 3례중 2례에서 감소를 보였고 총빌리루빈은 4례가 정상이었고 3mg/dL이하로만 증가된 경우가 8례, 그 이상 증가된 경우가 2례였다.

Lactic dehydrogenase(LDH)치는 시행한 7례중 전례에서 1,000 U/L이상으로 증가되어 있었다. 삼투성 취약시험(osmotic fragility test)은 5례 전례에서 정상이었다(Table 6).

3. 치료

전체 35례중 33례에서 치료를 받았는데 수혈은 26례에서 시행되었다. 적혈구농축액 12례, 전혈 1례는 진단받기전에 투여되었고 세척적혈구가 13례에서 투여되었다. 부신피질 호르몬제는 26례에서 투여되었고

Table 6. Laboratory findings

	No. of pts
LDH(U)	
<450	0/7
450-1,000	0/7
>1,000	7/7
Total Bilirubin(mg/dL)	
<1.2	4/14
1.2-3	8/14
>3	2/14
Hemosiderinuria	9/10
Hemoglobinuria	3/5
Decreased LAP score	4/4
Coombs' test	
direct, negative	13/13
indirect, negative	13/13
Ham's test, positive	13/14
negative	1/14
Sucrose hemolysis test, positive	10/10
Haptoglobin	
decreased	2/3
normal	1/3
Osmotic fragility, normal	5/5

남성호르몬제는 15례에서 투여되었다. 철분은 14례에서, 엽산은 10례, Dextran이 5례, Busulfan이 만성 골수성 백혈병이 합병된 1례에서 사용되었다. 항응고제는 3례에서 투여되었다(Table 7).

4. 합병증

합병증은 총 35례중 7례에서 발생되었는데 뇌혈관경색 2례, 감염이 3례였는데 모두 요로감염이었다. 급성 신부전증이 2례에서 보였는데, 그 중 1례는 임신중독증에 의해서 온 경우였다.

5. 생존 및 예후

전체 환자 35례중 기록이 있는 33례에서 본 결과로 생존이 19례, 사망이 4례, 추적이 안된 경우가 10례였다. 추적기간은 중앙추적기간은 알 수 없었고 0.3~115개월이었다(Table 8). 본 교실의 예는 1995년 1월 31까지 추적 관찰해 본 결과 가장 장기간 생존한 예가 41년 10개월이었다(Table 9).

고 찰

발작성야간혈색소뇨증은 드문 질환으로 자체 보체

Table 7. Treatments

	No. of pts			%
	EWHA(n=6)	Other(n=27)	Total(n=33)	
Blood transfusion	5	21	26	78.8
whole blood	0	1	1	
packed cell	5	7	12	
washed RBC	0	13	13	
Corticosteroid	6	20	26	78.8
Androgen	1	14	15	45.5
Iron	4	10	14	42.4
Folic acid	0	10	10	30.3
Dextran	0	5	5	15.1
Anticoagulants	1	2	3	9.1
Busulfan	0	1	1	3.0

Table 8. Clinical course

	No. of pts			Follow-up(month)	
	EWHA	Other	Total	EWHA	Other
Survived	4	15	19(57.6%)	22-90	15-115
Dead	0	4	4(12.1%)	none	0.3- 10
Lost	2	8	10(30.3%)	4- 6	0.3- 70
Total	6	27	33(100%)	0.3-115	

Table 9. Case in EWha womans' university

Case No.	Age/Sex(year)	Treatment	Survival
1	33/M	Androgen, corticosteroid, transfusion	5y 11mo
2	25/M	Corticosteroid, transfusion	4y 8mo
3	61/M	Androgen, corticosteroid, transfusion	41y 10mo
4	32/F	Corticosteroid, iron	7y 6mo
5	29/F	Corticosteroid, iron, transfusion	7y 6mo
6	26/F	Corticosteroid, iron	4mo

에 대해 민감한 말초 혈구들이 나타나는 후천적 만성 용혈성 빈혈로 그 빈도는 인구 백만명당 1~10명의 빈도이다¹³⁾. 1866년 Gull에 의해 최초로 기술되었으나¹⁴⁾, PNH의 생화학적 병리규범은 1930년대 후반에야 이루어졌다.

PNH의 발병은 20~30대에 가장 흔하지만, 아동기나 노년층에서도 보고하고 있으며 비슷한 성별분포를 보인다¹⁵⁾. 본 연구에서는 남녀비가 1.5:1로 남자에서 약간 많았으며 평균 연령 30세로 문헌과 비슷한 분포를 보였다. Dacie등¹⁶⁾은 임상증상 발현부터 진단기간까지 평균 소요기간이 2.5~3년이라고 하며 길게는 16년까지 경과한 경우도 있었으나 본 연구에서는 1년이상이 51.5%로 Polli등¹⁷⁾의 60%에 비해 다소 빨리 진단되었다. 본 연구에서 과거에 PNH 증상으로 생각되나 PNH이외의 진단을 받았던 경우가 총 29례(82.9%)로 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 간 질환의 순이었고, 고윤용 등¹²⁾은 71.4%, Polli등¹⁷⁾은 36%로 보고하고 있다.

혈색소치는 본 연구에서는 빈혈 정도를 경도(9~12 g/dL), 중등도(6~9g/dL), 중도(<6g/dL)로 나누었을 때 각각 28.6%, 35.7%, 35.7%를 보여 중등도 이상의 심한 빈혈이 71.4%나 되었다. 빈혈의 원인은 용혈 이외에 일부는 BFU-Es(circulating progenitor cells) 수의 감소에 의한 것이라고도 한다¹⁸⁾. 백혈구는 전체의 35.7%가 백혈구 감소를 보였는데 대개 중성구 감소와 상대적인 림프구증가를 보이며 이는 골수 부전 때문이거나 백혈구 수명은 변화없이 순환계에 있는 과립구가 저장소로 이동되어 백혈구감소증을 보이는 것으로 설명하고 있다¹⁹⁾. 혈소판은 71.4%에서 감소를 보였는데, 역시 수명과 기능은 정상이면서 혈소판감소가 오게 되며²⁰⁾ 망상구수는 교정치가 2% 이상이 71.4%로 대부분이 증가되어 있었으나 다른 용혈성 빈혈에 비해서는 적다¹⁸⁾.

PNH진단에 가장 예민한 방법으로 사용되는 Ham

검사는 안돈희 등²¹⁾에서 한국의 용혈성 빈혈에 대한 보고에 의하면 PNH 71례중 54례에서 양성을 보였다. 본 연구에서는 92.9%에서 양성을 보였고 음성을 보인 1례는 sucrose hemolysis test에서 양성을 보였다. 최근에 Ham's test보다 더 예민한 검사로 단핵클론 항체를 이용하는데 유세포분석을 이용하여 말초백혈구에 PI-linked antigen이 없음을 증명하는 방법으로 CD 48, CD55, CD59항원의 이용²²⁾과 최근에 CD66, CD 67항원이 연구되고 있는데 이것은 비정상 세포를 정량화시킬 수 있고 최근 투여된 적혈구 수혈에 의해 검사가 영향받지 않는다는 장점이 있다²³⁾.

Haptoglobin은 비가역적으로 유리 혈색소에 결합하는 혈청 당단백질로 본 예에서는 2/3에서만 감소를 보였으나 Cao등²⁴⁾에 의하면 36례에서 모두 감소되었고 혈색소치와 비례하므로 연속적인 haptoglobin 측정이 PNH의 중증도와 예후를 알아볼 수 있다고 하였다. 골수소견은 적아구증식과 적아구계 증가를 보이는데 대개 과증식골수는 저장철감을 보이며 골수형성부전시 저장철증가를 볼 수 있다²⁵⁾.

치료는 먼저 보존적 치료로 빈혈교정과 용혈을 감소시키기 위해 수혈을 해주는데 본 연구에서는 78.8%에서 시행되었다. 생리식염수로 세척된 적혈구나 탈글리세롤화시킨 적혈구를 주어야 하고²⁶⁾ 다른 수혈제제는 보체성분이나 초기 보체활성을 일으키는 항체형성을 유도하여 용혈을 일으키므로 피해야 한다. 철분제제는 용혈에 의해 철분손실이 많을 때 보충해 주어야 하나, 철분투여후 적혈구생성을 위해 보체에 대한 민감한 적혈구들이 생성되므로 치료후 용혈이 증가될 가능성이 있다²⁷⁾. 10례에서 엽산이 사용되었는데 골수 조혈활동증가로 엽산결핍이 올 수 있어 이에 대한 보충도 필요하다. Dextran은 실험상 용혈을 억제시키는 것으로 알려졌으나 기전은 확실하지 않고 일시적인 효과만 있고 장기 사용시 합병증이 있다. 양측 신경맥혈전증, 뇌혈관경색이 동반되었던 경우에

사용된 항응고제는 혈전증의 예방과 치료 목적으로 사용할 수 있는데 헤파린 사용시는 저농도에서는 보체를 활성화시키므로 주의해야 하며 coumarin은 보체 활성화에는 영향력이 없어 응급이 아닌 경우에 우선된다¹⁷⁾²⁸⁾.

지금까지 남성호르몬제(androgen)와 부신피질호르몬제(prednisone)가 치료제로 사용되어왔는데 androgen은 골수를 자극하여 적혈구 생성을 촉진시켜 골수형성 부전이 있는 환자에게 특히 유용하다. 그러나, 울혈성황달이나 간정맥혈전(Budd-Chiari syndrome)등을 일으킬 수 있는 합병증때문에 6~8주 사용후 호전되지 않을 경우에는 사용하지 않는다. 부신피질호르몬제는 본 연구에서 78.8%의 많은 환자에서 사용되었는데 그 기전이 분명치는 않으나 alternate pathway의 보체활성을 억제하거나 적혈구막을 안정화시키는 작용을 한다고 보고 있다. 이것은 특히 용혈을 감소시키는데 효과적이며 비교적 다량이 필요하다²⁸⁾. 보다 근본적인 치료로 비정상 PNH세포 clone이 이식한 정상세포로 대체될 수 있다는 이론적 근거를 가지고 골수이식이 이용되었는데 국내에서도 한창순 등²⁹⁾에 의해서 시도되었지만 아직은 GVHD나 감염등의 부작용과 비용면에서 일반화 되지는 않고 있다. 혈색소노는 감염, 수술, 전혈수혈, 헤파린 정맥주입, 조영제 투여, 철분 등에 의해서 악화될 수 있고³⁰⁾, 혈전증은 PNH 사망원인의 50%를 차지하며 비장, 문맥계와 뇌에서 흔하다³¹⁾. 혈색소노 위기때 급성 신부전증의 발생 위험이 높다²⁰⁾. 본 질환은 생존기간이 대개 진단후 10년 이내인 것으로 문헌에 보고되었으나⁴⁾ 그 이후 오래 생존하는 예들이 보고되어 Charache³²⁾는 20년이상 생존한 환자들 17례를 분석하였는데 가장 오래 생존한 예가 43년이었고 33년 생존도 1례있었다. 특별한 치료제와 관계는 없었고 완전관해가 필요하진 않다고 하였으며 Forman등⁴⁾에 의하면 26례 조사에서 1~30년으로 다양하였다. 본 연구에서 Table 9에서의 증례 3, 4는 용혈성빈혈이라고 진단받았던 시기부터 PNH에 의한 증상으로 생각되므로 이 시점부터의 생존기간을 보면 각각 41년, 7년이상의 오랜 생존기간을 보였다. 이런 장기 생존자들의 특성을 조사하면 본 질환의 근본치료에 도움이 될 수 있을 것이라고 생각된다. PNH는 보존적 치료를 잘하고 합병증의 예방과 치료에 힘쓰면 검사상 PNH의 특성이 남아 있더라도 비교적 오래 생존할

수 있으므로 계속적인 추적관찰과 치료가 필요할 것으로 보인다.

요 약

배 경 :

발작성야간혈색소노증은 적혈구가 보체계에 민감해져 혈관내 용혈을 일으키는 드문 후천성용혈성빈혈로, 평균 수명은 약 10년정도이나 더 장기간 생존한 예들을 경험하여 이를 포함한 종합적인 임상고찰을 위하여 본 연구를 하였다.

방 법 :

1979년 12월부터 1994년 12월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 경험한 6례와 국내문헌에 보고된 29례를 포함한 35례를 대상으로 임상적 특징 및 치료, 경과 등에 대해서 고찰하였다.

결 과 :

1) 연령분포는 16~61세로 평균 30세였고, 남자 21례, 여자 14례로 남녀비는 1.5 : 1이었다. 임상증상 발현후 확진까지의 기간은 3일에서 40년까지 매우 다양하였고 진단까지 5년이상 소요된 경우가 22.9%였다. 임상증상은 기록이 있던 14례중 13례에서 빈혈증상, 수면후 갈색뇨 10례, 황달 5례, 복통 3례, 출혈 4례가 있었다. PNH로 확진되기전까지의 타진단명은 재생불량성빈혈이 14례, 용혈성빈혈 5례, 간질환 4례, 철결핍성빈혈 3례, 특발성혈소판감소성자반증 1례, 재생불량성빈혈이 경과중 PNH로 전환된 경우가 2례 있었다.

2) 진단당시의 혈색소치는 전례에서 12g/dL미만을 보였고 평균 7.3g/dL이었다. 백혈구감소는 5례, 정상 8례, 증가는 1례였고, 평균 4,100/mm³, 평균 혈소판수는 106,000/mm³로 감소를 보였다. 망상구수는 평균 4.3%로 증가를 보였고 골수소견상 세포증가 3례, 감소 2례, 정상 4례였고 전례에서 적아구계 증식을 보였다. Ham's test는 14례중 13례에서 양성하였고, sucrose hemolysis test는 시행한 10례 모두에서 양성이었다. 혈청 haptoglobin은 3례중 2례에서 감소를 보였다.

3) 35례중 수술은 26례에서 시행되었고 그중 세척적혈구가 13례에서 투여되었고 철분은 14례, 엽산 10례, dextran 5례, busulfan 1례, 부신피질 호르몬제 26례, 남성호르몬제 15례와 항응고제가 3례에서 투

여되었다.

4) 합병증은 7례에서 발생하였고 감염 3례, 뇌혈관경색 2례, 급성 신부전증 2례였다.

5) 33례중 생존 19례, 사망 4례, 추적 안된 경우가 10례였고 추적기간은 0.3~115 개월이고 가장 장기간 생존한 례는 41년 10개월이었다.

결 론 :

PNH환자들의 임상 특징 및 장기 생존자들의 특성상, 검사소견에 PNH특성이 남아 있더라도 보존적 치료와 합병증의 예방 및 치료에 힘쓰면 비교적 오래 생존할 수 있어 계속적인 추적관찰과 치료가 필요하며 이에 대한 연구가 필요하다.

References

1) Leon WM, Terstappen B, Nguyen M, Huarage S, Hillard M, Lazabus, Edward MM : *Defective and normal haematopoietic stem cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol* 1993 ; 84 : 504-514

2) Wilcox LA, Ezzell JL, Bernshaw NJ, Darker LF : *Molecular basis of the enhanced susceptibility of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to hemolysis in acidified serum. Blood* 1991 ; 78 : 820-829

3) Yomtavian R, Prince GM, Medof ME : *The molecular basis for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Transfusion* 1993 ; 33 : 852-873

4) Charache S : *Prologed survival in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 1969 : Blood* 33 : 877-883

5) 정락섭 · 원종덕 · 이분호 · 신수용 : 발작성 야간 혈색소뇨증의 1례. 대한의학협회지 1964 ; 7 : 1091-1095

6) 강영민 · 박실무 · 송인환 · 이원로 · 민상기 · 이민호 : 발작성 야간 혈색소뇨증의 2례. 대한내과학회잡지 1971 ; 14 : 515-520

7) 박수광 · 양 건 · 김효석 · 김문자 · 유수용 · 김종호 : 발작성 야간 혈색소뇨증. 대한내과학회잡지 1971 ; 14 : 661-665

8) 한지숙 · 김 응 · 백종열 · 고용운 · 최환중 : 재생 불량성 빈혈-발작성 야간 혈색소뇨증 1례. 대한혈액학회잡지 1978 ; 13 : 133-140

9) 이권동 · 유박영 · 최동섭 · 박정식 · 김병국 · 김노경 · 최규완 · 이민호 : 발작성 야간혈색소뇨증과 만성골수성백혈병이 동시에 관찰된 1례. 대한내과학회잡지 1980 ; 23 : 142-148

10) 이영식 · 한지숙 · 이선주 · 조준구 · 안용정 · 고윤용 : 발작성 야간 혈색소뇨증의 생존에 관한 연구.

대한혈액학회지 1987 ; 22 : 253-260

11) 김인호 · 조길현 · 구대식 · 손창학 · 강창일 : 뇌경맥 혈전증과 습관성 자연유산이 각각 합병된 발작성 야간 혈색소뇨증 2례. 대한내과학회잡지 추계학술대회 초록집 1994 ; 46 : 268

12) 고윤용 · 김주항 · 양용길 · 심영학 · 한지숙 : 발작성 야간혈색소뇨증에 대한 임상적고찰. 대한 혈액학회잡지 1980 ; 15 : 103-112

13) Rotoli B, Luzzatto L : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ser Hematol* 1989 ; 26 : 201-207

14) Gull WW : *A case of intermittent haematuria. Guys Hosp Rep* 1866 ; 13 : 381-392

15) Dacie JV, Lewis SM : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, clinical manifestations, hematology and nature of the disease. Ser Haematol* 1972 ; 5 : 3-8

16) Dacie JV : *The hemolytic Anemias, congenital and Acquired. Part IV, New York : Grune & Stratton, 1967*

17) Polli E, Sirchia G, Ferrone S, Mercurial F, Zanella A : *Emoglobinuria Parossitica notturna-Revisione criteria. Milano : Edizioni Ciland Chemie Italiana, cited by Sirchia G, Lewis SM, in reference 31, 1973*

18) Brunoro R, Robledo R, Luzzatto L : *Decreased number of circulating BFU-Es in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood* 1982 ; 60 : 157-159

19) Brubaker LH, Essig LRJ, Mengel CE : *Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood* 1977 ; 50 : 657

20) Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens FW, Ludens FN : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed. Philadelphia, London. LAE & Febiger Co, 1993 : pp1232-1244*

21) 안돈희 · 손금찬 등 : 한국에 있어서의 용혈성 빈혈의 통계적 관찰. 대한혈액학회지 1991 ; 26 : 445-461

22) Schubert J, Alvarado M, Uciechowski P, Zielinska-Saowronek M, Freund M, Vogt H, Schmidt RE : *Diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using immunophenotyping of peripheral blood cells. Br J Haematol* 1991 ; 79 : 487-492

23) Mayne KM, Pulford K, Jones M, Micklem K, Nagel G, van der Schoot CE, Mason DY : *Antibody By 114 is selective for the 90KD PI-linked component of the DC66 antigen : a new reagent for the study of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol* 1993 ; 83 : 30-38

24) Cao Q, Weng W, Zhang C : *The predictive value of serum haptoglobin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol* 1992 ; 82 : 778-784

- 25) Sirchia G, Lewis SM : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Clin Hematol* 1975 : 4 : 199
- 26) Gockerman JP, Brouillard RP : *RBC transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Arch Inter Med* 1977 : 137 : 536-538
- 27) Rosse WF, Gutterman LA : *The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood* 1970 : 36 : 559-562
- 28) Rosse WF : *Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood* 1982 : 60 : 20-23
- 29) 한창순 · 이문철 · 이범우 · 박 원 · 장대환 · 장규만 · 김관우 · 김성희 · 홍영선 · 박종원 · 김춘추 · 김동집 : 발작성 야간혈색소뇨증의 동종 골수이식 2례. *대한내과학회잡지* 1989 : 36 : 412-419
- 30) Rosse WF, Parker CJ : *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. *Clin Haematol* 1985 : 14 : 105-125
- 31) Al-Hakim M, Katirji MB, Osorio I, Weisman R : *Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : Report of two cases*. *Neurology* 1993 : 43 : 742-746
- 32) Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A clinicopathological study of 26 cases*. *Acta Haematologica* 1984 : 71 : 217-226