

## 한국인 적혈구 Zinc Protoporphyrin 및 ZPP/Heme Ratio에 관한 연구

채범석 · 서대헌 · 한정호\*

서울대학교 의과대학 생화학교실, 임상병리학교실\*

### Study on the Erythrocyte Zinc Protoporphyrin and ZPP/Heme Ratio in Normal Korean

Tchai, Bum Suk · Suh, Dae Hun · Han, Jung Ho\*

*Department of Biochemistry & Clinical Pathology\**

*College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

#### ABSTRACT

Using the hematofluorometer, normal values of the erythrocyte zinc protoporphyrin(ZPP) and ZPP/Heme ratio were measured in 312 males and 163 females aged from 6 months to 73 years old and compared with those of anemic persons.

The mean $\pm$ SD values of ZPP of normal Koreans were  $28.5\pm 6.4(\mu\text{g}/\text{dl})$  in males and  $31.8\pm 7.7$  in females. The mean $\pm$ SD of ZPP/Heme ratio were  $49.5\pm 12.3(\mu\text{mol}/\text{mol heme})$  in males and  $62.0\pm 15.8$  in females. The difference in the mean ZPP and ZPP/Heme ratio values between male and female subjects were statistically significant( $p<0.0001$ ). In male subjects, the mean ZPP and ZPP/Heme ratio of the age groups less than 15 years old were higher than adult groups and the difference between age groups was significant( $p<0.005$  and  $p<0.0001$  respectively). The normal upper limit of the mean $\pm 2\text{SD}$  in normal male and female subjects were 41.3 and 47.2 for ZPP, and 74.1 and 93.6 for ZPP/Heme ratio, respectively.

The mean values of ZPP and ZPP/Heme ratio measured in the anemic persons were higher than those of normal subjects, and did not show any significant difference by the sex and age groups except in 6~14 years male group. The test specificity(positivity) analyzed in the anemic persons by the cut-off values calculated from the normal data were 50.6% for ZPP and 73.0% for ZPP/Heme ratio.

The correlation analysis between blood hemoglobin and erythrocyte ZPP or ZPP/Heme ratio in the total 801 normal and anemic subjects showed that there are very high logarithmic correlation between the hemoglobin levels and ZPP/Heme ratio( $r=-0.8339$ ) and high correla-

tion between the hemoglobin levels and ZPP concentrations( $r = -0.6372$ ).

These results suggested that the measurement of the erythrocyte ZPP and ZPP/Heme ratio with the hematofluorometer can be a useful screening method for iron deficiency anemia because they provide a reliable immediate result with a small amount of sample, and are relatively simple and inexpensive.

**KEY WORDS :** hematofluorometer · normal value · zinc protoporphyrin · ZPP/Heme ratio.

## 서 론

철결핍성 빈혈은 영양성빈혈의 대부분을 차지하고 전 세계적으로 특히 소아와 젊은 여자에게 유병율이 높은 질환중의 하나이고, 세계 인구의 약 30%가 빈혈이며 이 중에서 50%정도인 5억이 넘는 인구가 철결핍성 빈혈에 이환되어 있다고 보고되어 있다<sup>1)</sup>. 국내에서의 연구조사에서도 1977년 고윤웅 등<sup>2)</sup>은 영양성 빈혈의 96%가 철결핍성 빈혈이었다고 보고한 바 있으며, 김상인 등<sup>3)</sup>은 국민학교 아동의 4.5%는 헤모글로빈치가 10.9g/dl 이하인 빈혈에 이환되어 있고, 채범석 등<sup>4)</sup>은 14세 미만 아동과 성인 남녀 906명을 대상으로 한 조사에서 21.4%의 대상자가 WHO 빈혈 판정치 아래의 헤모글로빈농도를 보이고 특히 중소도시 저소득층과 농촌지역의 7~14세 및 성인 여성에서 빈혈빈도가 높았다고 보고한 바 있다.

생체내의 철은 헤모글로빈 생합성과 미토콘드리아 내의 산소전달계와 카테콜아민 대사 및 DNA 합성등 여러 중요한 생화학 반응에 참여하고, 또한 aconitase, catalase, myeloperoxidase, ribonucleotide reductase 및 xanthine oxidase등 많은 효소들의 기능에 필수적이므로 철이 결핍되면 헤모글로빈 감소뿐 아니라 면역기능, 일의 수행능력 및 신경학적 기능 등에 장애가 초래된다고 알려져 있고<sup>5)</sup> 철결핍된 유아에게 철을 공급하면 정신적 발달이 유의하게 좋아진다고 보고되어 있다<sup>6)</sup>.

Heme생합성의 최종단계는 protoporphyrin IX이 양자 2개를 잃고 ferrous ion과 chelation함으로써 heme으로 전환되는 반응이다. 정상 조혈과정에선 protoporphyrin 생성과 이용은 균형이 잘 이루어져 free(non-heme) erythrocyte protoporphyrin(FEP)농

도는 매우 낮으나, 철이 결핍되거나 납중독 등의 원인으로 heme생성이 저해되면 FEP의 농도는 증가되어 protoporphyrinemia가 나타난다. 1970년대 초부터 FEP의 acidic solvent를 이용한 microextraction-fluorometry법들이 개발되어<sup>7)8)</sup> 철결핍, 납중독 등의 heme생합성이상을 연구하고 진단하는데 활발히 이용되어졌다. 그러나 그 후 정상인이나 철결핍 및 납중독환자의 적혈구의 non-heme protoporphyrin은 metal cation free형이 아니라 90% 정도가 zinc protoporphyrin(ZPP)으로 단지 acid extraction 과정에서 metal free형으로 전환된다는 것이 밝혀졌고<sup>9)~11)</sup>, acid extraction한 FEP의 fluorescence maximum이 606nm인데 반하여 ZPP 자체는 594nm의 fluorescence maximum을 보여 철결핍이나 납중독환자의 선별검사에 시료의 전처리 없이 ZPP의 형광측정이 이용될 수 있다는 것이 보고되었다<sup>12)</sup>.

1977년 Blumberg 등<sup>13)</sup>이 간편, 신속하게 적혈구 ZPP치를 측정할 수 있는 hematofluorometer를 개발한 후 철결핍성 빈혈의 선별검사로써 ZPP측정의 유용성에 관한 연구들이 활발히 진행되었으며, 이들의 보고에 의하면 적혈구 ZPP치는 혈청 ferritin치와 같은 정도의 민감도로 철결핍성 빈혈의 발병 위험군에서의 빈혈전 철결핍 상태를 조기진단할 수 있다고 하였다<sup>14~17)</sup>. 최근에 Labbe와 Rettmer<sup>18)</sup>는 적혈구 ZPP/Heme ratio가 감소하고 있는 저장철을 가장 잘 반영하는 민감하고 특이한 지표라고 주장하며 iron deficient erythropoiesis를 진단할 수 있는 primary test로 이용될 수 있다고 보고하였다.

이와같이 Hematofluorometer를 이용한 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio측정은 방법이 매우 간단하고 혈액검체는 0.1ml 정도의 적은양으로 충분하며 또한 측정시간이 1분내로 매우 짧고 가격이

## 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme 정상치

저렴하여 비용과 효과 측면에서도 우수하기 때문에 국외에서는 철검핍이나 납중독의 선별검사로 이용되고 있으나 적혈구 ZPP, 특히 ZPP/Heme ratio의 정상치에 관한 보고는 많지 않은 실정이고, 우리나라에서는 1974년 채범석 등<sup>19)</sup>이 한국인 남자 10명과 직업수혈자 78명을 대상으로 고전적 acid solvent extraction-absorption spectrophotometry법으로 적혈구 protoporphyrin을 측정하여 보고한 바 있으나 대상자의 크기나 측정의 민감도에 있어서 상당한 제한점이 있었고, hematofluorometry법을 이용한 ZPP나 ZPP/Heme ration에 관한 보고는 아직 없다.

본 연구에서는 최근들어 철검핍이 대부분 원인이 되는 빈혈의 선별검사를 위하여 국외에서 많이 연구되며 활용되고 있는 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio의 한국인 정상 기준치를 산정하고, 그 결과를 빈혈군과 비교하여 빈혈에 대한 선별검사로써의 유용성을 검토하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 대상군 선정

한국인의 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio의 정상참고치를 산정하기 위한 대상으로 서울대학교병원에서 시행하는 직원신체검사에 참여한 직원 및 그 자녀중에서 헤모글로빈농도가 정상이며, 임상 소견 및 간기능 검사, BUN/크레아티닌 등을 통해 정상이라고 판단된 483명을 무작위로 추출하였다. 그러나 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio의 측정치가 Mean±3SD 범위를 넘는 대상자(8명)는 통계분석 시 제외하여, 남자 312명, 여자 163명, 총 475명을 대상으로 하였다.

한편 정상대조군과 비교하기 위한 빈혈군은 서울대학교병원 본원 및 소아병원의 정형외과, 성형외과 외래에 내원한 환자들 중 다른 질환의 가능성이 배제된 550명을 무작위 추출한 후 헤모글로빈농도가 성별, 연령별 빈혈기준치 이하인 남자 174명, 여자 152명, 총 326명을 대상으로 하였다.

### 2. 헤모글로빈 측정

검체는 항응고제로 EDTA가 들어있는 보통 시험관에 채혈하여, Technicon사의 H-1™ system을 이용하여 측정하였다. 헤모글로빈농도의 빈혈기준치는 6개월~6세 11g/dl 미만, 6~14세 12g/dl 미만, 성인남자 13g/dl 미만, 성인여자 12g/dl 미만으로 하였다.

### 3. 적혈구 ZPP측정

항응고제로 EDTA가 들어있는 시험관에 혈액을 채취하여 잘 섞은 후, micropipette로 0.1ml을 automatic ZP Hematofluorometer Model 206(Aviv Biomedical Inc, Lakewood, New Jersey)의 측정용 slide위에 떨어뜨리고 ZPP의 형광을 594nm에서 측정하였다. 측정의 검사중정밀도(within-run precision)는 ZPP 농도가 142µg/dl일때 변동계수가 1.7%, 42µg/dl일때 3.3%, 98µg/dl일때 1.8%였으며, 검사 간정밀도(between-run precision)는 33µg/dl에서 5.6%이었다.

### 4. ZPP/Heme Ratio측정

ZPP/Heme ratio는 헤모글로빈(Hb)과 ZPP농도를 구한 다음 Stanton등<sup>20)</sup>의 공식에 의하여 산정하였다.

$$\frac{\mu\text{mole of ZPP}}{\text{mole of heme}} = \frac{\mu\text{g of ZPP}}{\text{g of Hb}} \times 25.8$$

### 5. 통계처리

이상의 결과는 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS/PC+ (Statistical Package for Social Science)를 이용하여 분석하여, one-way ANOVA test 및 t-test로 그 유의성을 검정하였다.

## 연구결과

정상인 남자 312명, 여자 163명을 대상으로 조사한 연령별, 성별 정상인의 적혈구 ZPP측정치 및 ZPP/Heme ratio는 Table 1과 같다. 적혈구 ZPP치는 남자에서는 평균치±SD가 28.5±6.4(µg/dl)로 나와 여자의 31.8±7.7보다 유의하게 낮았다. ZPP/Heme ratio의 평균치는 남녀 각각 48.8±12.0(µmol/heme) 및 64.5±13.0으로 남자에서 유의하게 낮았다(p<0.0001). 측정치의 범위는 ZPP가 남녀 각각 16~53

Table 1. The mean values of the erythrocyte ZPP and ZPP/Heme ratio by the age and sex in 475 normal subjects

Sex	Age (years)	Number	Hb (g/dl)	ZPP (μg/dl)	ZPP/Heme (μmole/mol heme)
			Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Male	≤ 5	8	12.7±0.4	36.4±7.6	74.3±15.4
	6-14	8	13.0±0.5	28.8±6.6	57.3±13.2
	15-29	34	15.4±0.7	25.9±5.7	43.5±10.4
	30-39	97	15.2±1.0	28.1±6.3	48.0±11.5
	40-49	83	14.9±0.9	29.1±6.5	50.7±12.0
	50-59	71	15.0±0.9	28.7±5.9	49.6±10.6
	≥60	11	15.0±0.9	28.3±6.6	48.9±12.2
	Total	312	15.0±1.0	28.5±6.4	49.5±12.3
Female	≤ 5	14	13.9±1.2	33.9±8.0	63.3±14.9
	6-14	14	13.8±1.0	32.4±9.7	61.7±21.2
	15-29	36	13.4±0.8	30.8±7.2	59.3±13.8
	30-39	41	13.3±0.8	32.2±7.7	63.0±15.7
	40-49	29	13.1±0.9	32.9±7.9	65.5±16.9
	50-59	17	12.9±0.7	29.8±8.4	59.5±16.9
	≥60	12	13.0±0.9	30.3±5.6	60.7±12.7
	Total	163	13.3±0.9	31.8±7.7	62.0±15.8

p<0.005 : ZPP between age groups in male(one-way ANOVA test).

p<0.0001 : ZPP/Heme ratio between age groups in male(one-way ANOVA test).

ZPP and ZPP/Heme ratio between male and female(unpaired t-test).

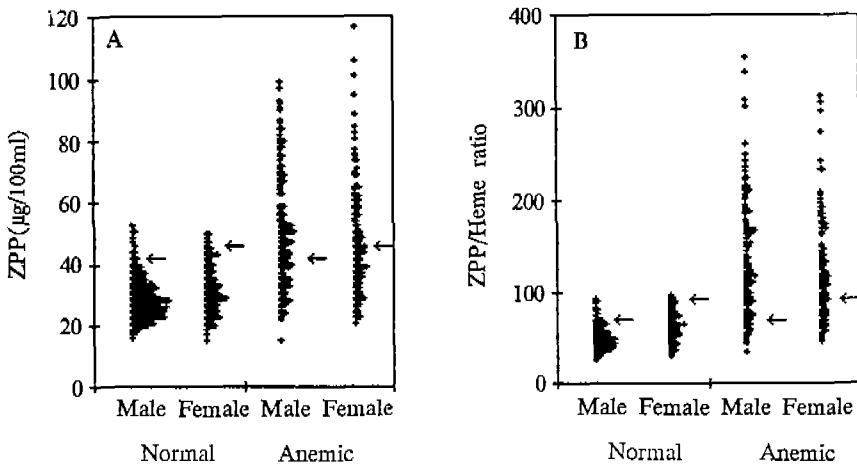


Fig. 1. Frequency distribution of erythrocyte ZPP and ZPP/Heme ratio in 475 normal and 326 anemic subjects : (A) ZPP, (B) ZPP/Heme ratio. Arrows represents the calculated upper limit of normal.

적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme 정상치

및 15~50이고, ZPP/Heme ratio는 남녀 각각 27~93 및 30~98로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 편포도(skewness)는 ZPP가 남녀 각각 0.873 및 0.326이고, ZPP/Heme ratio는 각 0.853 및 0.253으로 분포의 특성은 차이가 있음을 알 수 있었다(Fig. 1).

연령군별 평균치는 여자에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 남자는 5세 이하군에서 ZPP 평균치가 36.4±7.6, ZPP/Heme ratio는 74.3±13.2로 다른 연령군에 비하여 높았고 연령군별로 유의한 차이가 있었다(각 p<0.005 및 p<0.0001).

평균치±2SD로 계산한 정상참고치는 ZPP의 경우 남녀 각각 15.7~41.3 및 16.4~47.2, 그리고 ZPP/Heme ratio는 각 24.9~74.1 및 30.4~93.6이었다.

한편 빈혈군 남자 174명, 여자 152명을 대상으로 한, 연령별, 성별 ZPP 및 ZPP/Heme ratio의 평균치는 Table 2와 같았다. 적혈구 ZPP평균치는 남자에서는 49.1±18.1(μg/dl), 여자는 46.6±17.5로, 그리고 ZPP/Heme ratio의 평균치는 남녀 각각 126.8±

49.2(μmol/mol heme) 및 119.1±51.9로서 정상인에 비하여 2배 가까이 높았으며 통계적으로 유의한(p<0.005) 차이를 보였고, 그 범위도 ZPP 남녀 각각 15~99 및 21~117 그리고 ZPP/Heme ratio는 36~354 및 46~314로, ZPP의 경우 정상인에 비하여 2배, ZPP/Heme ratio는 3~4배의 넓은 범위에 걸쳐 분포하고 있다(Fig. 1). 그러나 빈혈군 안에서 남녀 간에는 ZPP 및 ZPP/Heme ratio평균치 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 또한 연령별 차이도 남자는 6~14세군을 제외하고는 유의하지 않았다.

한편 정상인에서 계산된 정상참고치를 기준으로 하여 빈혈군에서 조사된 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio측정의 sensitivity(positivity)는 ZPP가 남녀 각각 60.9 및 38.8%로 전체 빈혈군에선 50.6%이었고, ZPP/Heme ratio는 남녀 각 80.5 및 64.5%로 전체 빈혈군에서는 73.0%로 나타났다(Fig. 1). 정상 및 빈혈군 전체대상자 801명에 대한 헤모글로빈농도와

Table 2. The mean values of the erythrocyte ZPP and ZPP/Heme ratio by the age and sex in 326 anemic subjects

Sex	Age (years)	Number	Hb	ZPP	ZPP/Heme
			(g/dl)	(μg/dl)	(μmole/mol heme)
			Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Male	≤ 5	19	9.6±1.1	45.3±16.7	125.2±56.3
	6-14	7	9.9±2.2	73.4±18.7	203.0±83.3
	15-29	21	10.4±1.7	48.0±13.5	124.8±49.5
	30-39	37	10.7±1.5	50.0±19.3	128.2±67.6
	40-49	29	10.7±1.3	53.3±18.5	131.9±50.3
	50-59	21	10.6±1.7	47.3±19.8	122.7±68.2
	≥60	40	10.7±1.7	44.3±15.1	112.4±49.2
	Total	174	10.5±1.6	49.1±18.1	126.8±59.9
Female	≤ 5	6	10.0±0.5	55.5±10.6	142.8±24.9
	6-14	4	9.9±1.3	46.3±16.4	125.8±56.4
	15-29	26	10.3±1.3	46.4±16.3	119.7±49.3
	30-39	47	10.5±1.3	48.9±20.9	124.9±62.9
	40-49	22	10.6±1.4	47.9±20.5	121.8±63.0
	50-59	18	10.8±0.8	40.7±9.3	98.2±22.5
	≥60	29	10.1±1.2	44.2±14.7	114.4±40.1
	Total	152	10.4±1.2	46.6±17.5	119.1±51.9

p<0.05 : ZPP and ZPP/Heme ratio between age group 2 and others in male ; ZPP/Heme ratio between age groups in male(one-way ANOVA test).

p<0.005 : ZPP between age groups in male(one-way ANOVA test).

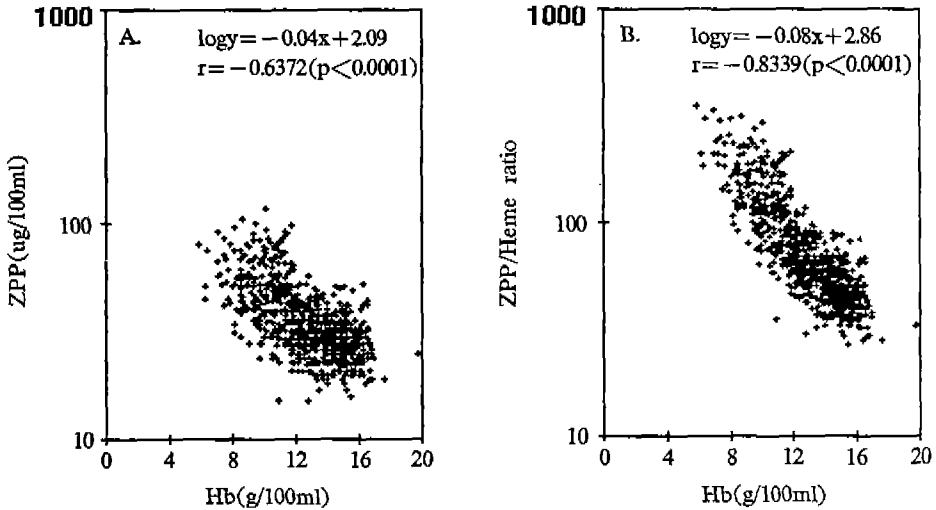


Fig. 2. Correlation between blood hemoglobin concentration and erythrocyte ZPP or ZPP/Heme ratio in total 801 normal nad anemic subjects : (A) ZPP, (B) ZPP/Heme ratio.

적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio간의 상관관계 분석 결과(Fig. 2), 헤모글로빈농도와 적혈구 ZPP 간에는 높은 log상관관계( $r = -0.6372$ )를, 헤모글로빈농도와 ZPP/Heme ratio 간에는 매우 높은 log상관관계( $r = -0.8339$ )를 보였고 그 유의수준은  $p < 0.001$ 이었다.

## 고 찰

1970년대 초부터 개발된 microextraction-fluorometry법<sup>7)8)</sup>을 이용한 erythrocyte protoporphyrin의 측정은 철결핍, 납중독 등의 헴생합성 이상과 erythropoietic protoporphyria를 연구하고 진단하는데 활발히 이용되어졌으나, 그 후 Lamola와 Yamane<sup>9)</sup>은 철결핍성 빈혈 환자 또는 납중독 환자의 적혈구내에 증가되는 fluorescent porphyrin이 ZPP임을 규명하고, Lamola등<sup>12)</sup>은 acid extraction한 FEP의 fluorescence maximum이 606nm인데 반하여 ZPP 자체는 594nm의 fluorescence maximum을 보여 철결핍이나 납중독환자의 선별검사에 시료의 전처리 없이 ZPP의 형광측정이 이용될 수 있음을 보고한 바 있다.

1977년 Blumberg등<sup>13)</sup>이 소개한 파장 594nm에서

ZPP의 형광을 측정하는 hematofluorometer는 front face optics, internal standards, digital computation의 장점을 갖게 되어 실험실내에서 뿐만 아니라 임상적으로 외래에서 100 $\mu$ l이내의 적은 전혈시료로 1분 이내의 짧은 시간에 간편히 적혈구 ZPP를 측정할 수 있어서, 철결핍성 빈혈의 선별검사로써 유용성에 관한 연구들이 활발히 진행되었으며, 이들의 보고에 의하면 적혈구 ZPP치는 혈청 ferritin치와 같은 정도의 민감도로 철결핍성 빈혈의 발병 위험군에서의 빈혈전 철결핍 상태를 조기진단할 수 있다고 하였다<sup>14-17)21)</sup>.

Schifman등<sup>16)</sup>은 철결핍성 빈혈이 생기기 쉬운 위험군중의 하나인 헌혈자 1,762명을 대상으로 적혈구 ZPP치를 측정한 결과 남자 헌혈자의 1.8%, 여자 헌혈자의 7.9%에서 철결핍성 빈혈임을 확인할 수 있었으며, 적혈구 ZPP는 혈청 ferritin과 좋은 상관관계를 보여주어, 측정하기 편리하고 측정시간이 빠른 적혈구 ZPP의 측정이 헌혈자에 있어서 철결핍 상태와 철결핍성 빈혈의 선별검사로써 유용하다고 보고하였다.

최근에 Labbe와 Rettmer<sup>18)</sup>는 적혈구 ZPP/Heme ratio가 감소하고 있는 저장철을 가장 잘 반영하는 민감하고 특이한 지표라고 주장하며 iron deficient

erythropoiesis를 진단할 수 있는 일차검사로 이용될 수 있다고 보고하였고, 1980년 대 말에는 직접 적혈구 ZPP/Heme ratio를 측정하는 Protofluor-Z Hematofluorometer(Helena Lab, Beaumont)가 개발되어 철색소농도 측정과 계산과정없이 임상이나 field에서 간편히 ZPP/Heme ratio측정에 이용될 수 있게 되었다<sup>20)22)</sup>.

ZPP의 정상치에 대해 McLaren등<sup>14)</sup>은 cut-off-value를 37.5 $\mu$ g/dl로 정했고, Marsh등<sup>23)</sup>은 ZPP의 평균치 및 표준편차가 남자의 경우 10.9 $\pm$ 5.7( $\mu$ g/dl), 여자의 경우 14.6 $\pm$ 7.2라고 하여 정상범위는 남자의 경우 1~27( $\mu$ g/dl), 여자의 경우 2~36이라고 하였다. 본 연구에서는 남자의 경우 ZPP의 평균치 및 표준편차는 28.5 $\pm$ 6.4( $\mu$ g/dl)(정상범위 : 15.7~41.3), 여자의 경우 31.8 $\pm$ 7.7(정상범위 : 16.4~47.2)로 나와(Table 1), 여자가 남자보다 유의하게 높게 나타난 것은 외국의 논문들과 일치하였으나 전체적으로 높게 나타나는 경향을 보였다. 또한 ZPP/Heme ratio의 경우 Milne등<sup>24)</sup>이 성인여자의 평균치 및 표준편차가 50.4 $\pm$ 12.0( $\mu$ mol/mol heme)이라고 했던 것을 감안하면 본 연구에서의 62.0 $\pm$ 15.8은 높은 수치를 나타낸 것으로 이러한 차이들은 Yip등<sup>25)</sup>이 주장한 바와 같이 인종 및 민족에 따른 차이로도 해석될 수 있겠다. 본 조사에서 15세 미만군과 60세 이상군의 관찰수가 적었으나 60세 이상군의 경우 60세미만의 성인군과 유의한 차이를 보이지 않았고, 15세 미만 아동의 검사치가 전체 평균치에 미치는 영향은 ZPP의 경우 1%미만, ZPP/Heme ratio는 0.2%미만이었으며, 그리고 정상상한치 설정에 미치는 영향은 1.2~3.3%로 비교적 적어서 큰 문제가 없으리라고 생각된다.

나이에 따른 ZPP의 통계학적으로 유의한 차이는 여자에서는 관찰되지 않았으나, 남자의 경우 5세 이하군에서 높았다가 나이가 들면서 조금 낮아져 평생 비슷한 정도로 유지되는 경향을 보였는데 이는 다른 보고들과 일치하였고<sup>25)26)</sup>, 남자에서의 연령군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다.

현편 정상군과 빈혈군 간의 비교에서는 남녀 모두 적혈구 ZPP와 ZPP/Heme ratio 평균치가 그룹 간에 2배 가까운 유의한 차이를 보이고(Table 2), 빈혈

군에서 ZPP 및 ZPP/Heme ratio 정상상한선을 벗어나는 대상자가 각각 50.6% 및 73.0%(Fig. 1), 그리고 총 801명 대상자의 ZPP 및 ZPP/Heme ratio측정치가 헤모글로빈농도와 높은 대수상관관계를(Fig. 2)를 보여서, 비록 본 연구에서 혈청 철이나 ferritin등의 철대사지표에 관한 조사는 병행되지 못하였으나 적혈구 ZPP와 ZPP/Heme ratio가 빈혈 선별검사에 유용히 이용될 수 있음을 보였다. 또한 헤모글로빈농도와 ZPP/Heme ratio의 log상관계수가 -0.8339로 ZPP의 -0.637보다 높은 상관관계를 보였고, 또한 빈혈군에서 조사된 검사 sensitivity는 남녀 모두 ZPP/Heme ratio에서 월등하여 ZPP/Heme ratio가 진단에 더욱 탁월함을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 Piomelli등<sup>27)</sup>이 ZPP/hemoglobin ratio가 철결핍의 조기 진단에 좋다는 보고나, 이후 Labbe등<sup>28)</sup>이 ZPP/Heme ratio가 적혈구 ZPP치를 측정할때 초래될 수 있는 deoxygenated 헤모글로빈으로 인한 위음성과 고빌리루빈혈증에 의한 양의 간섭(positive interference)도 배제할 수 있어 ZPP보다 철의 결핍정도를 반영하는 더욱 민감하고 정확한 척도라고 한 보고와 일치하였다. 앞으로 적혈구 ZPP와 ZPP/Heme ratio의 체내 저장철의 민감한 지표인 혈청 ferritin과의 연관성이나 임신부나 정기적 공혈자들과 같은 철결핍성빈혈 위험군에서의 동태가 계속 밝혀진다면, hematofluorometer를 이용한 적혈구 ZPP측정 또는 Protofluor-Z hematofluorometer를 이용한 ZPP/Heme ratio의 측정은 임상진단이나 조사현장에서의 선별검사로써의 유용성이 더욱 커지리라 생각된다.

## 결 론

1) Hematofluorometer를 이용하여 정상 한국인 475명에서 측정된 적혈구 ZPP평균치는 남자가 28.3 $\pm$ 6.4, 여자가 32.7 $\pm$ 9.2 $\mu$ g/dl이었으며, ZPP/Heme ratio의 경우 남자 48.8 $\pm$ 12.0, 여자 64.5 $\pm$ 13.0  $\mu$ mol/mol 이었다. ZPP와 ZPP/Heme ratio 모두 남녀 간의 차이는 유의하였으나( $p < 0.0001$ ), 연령별 차이는 남자에서만 관찰되었다. 한편 빈혈군의 ZPP와 ZPP/Heme ratio 평균치는 모두 정상군에 비하여

2배 정도 높았으나, 남녀 간의 차이는 유의하지 않은 것으로 나타났다.

2) 평균치±2SD로 계산한 적혈구 ZPP의 정상상한선은 남녀 각 41.3 및 47.2이었고, ZPP/Heme ratio의 경우 각 74.1 및 93.6 으로 여자에서 다소 높았다. 앞의 정상상한선에 따라 빈혈군에 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio 측정의 sensitivity는 각각 50.6% 및 73.0%이었다.

3) 정상군 및 빈혈군 총 801명에서 헤모글로빈 농도와 적혈구 ZPP 또는 ZPP/Heme ratio 간에는 높은 log 상관관계( $r = -0.6372$  및  $-0.8339$ )를 보였다.

4) 이상과 같은 결과는 hematofluorometer를 이용한 적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme ratio 측정은 적은 양의 시료와 매우 간단한 방법으로 신속히 결과를 얻을 수 있고, 비교적 민감하고, 특이하게 철결핍이 주요 원인이 되는 빈혈의 선별검사로 이용될 수 있다고 생각된다.

### Literature cited

- 1) DeMayer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 38 : 302, 1985
- 2) 고유웅 · 한지숙 · 백종열, 외 34인. 한국에서의 철결핍성 빈혈에 관한 고찰—입원환자 1318예의 통계적 관찰. *대한혈액학회잡지* 14 : 3-40, 1979
- 3) 김상인 · 조한익 · 박명희. 국민학교아동의 건강기 준확립을 위한 혈액의 생화학적 및 혈액학적 성분에 대한 조사연구. *대한의학협회지* 22 : 631-668, 1979
- 4) 채범석 · 강은주 · 이혜숙 · 한정호. 한국인 빈혈빈도에 관한 연구. *한국영양학회지* 14 : 182-188, 1981
- 5) Cook JD, Lynch SR. The liabilities of iron deficiency. *Blood* 68 : 803-809, 1986
- 6) Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. *Pediatrics* 71 : 877-880, 1983
- 7) Piomelli S. A micromethod for free erythrocyte porphyrins : The FEP test. *J Lab Clin Med* 81 : 932-940, 1973
- 8) Chisolm JJ, Brown DH. Micro-scale photofluorometric determination of free erythrocyte porphyrin (protoporphyrin IX). *Clin Chem* 21 : 1669-1682, 1975
- 9) Lamola AA, Yamane T. Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. *Science* 186 : 936-938, 1974
- 10) Piomelli S, Lamola AA, Poh-Fitzpatrick MB, Seaman C, Harner LC. Erythropoietic protoporphyria and lead intoxication : The molecular basis for difference in cutaneous photosensitivity. *J Clin Invest* 56 : 1519-1527, 1975
- 11) Smith RM, Doran D, Mazur M, Bush B. High performance liquid chromatographic determination of protoporphyrin and zinc protoporphyrin in blood. *J Chromatogr* 181 : 319-327, 1980
- 12) Lamola AA, Joselow M, Yamane T. Zinc protoporphyrin (ZPP) : A simple, sensitive fluorometric screening test for lead poisoning. *Clin Chem* 21 : 93-97, 1975
- 13) Blumberg WE, Eisinger J, Lamola AA, Zuckerman DM. The hematofluorometer. *Clin Chem* 23 : 270-274, 1977
- 14) McLaren GD, Carpenter JT, Nino HV. Erythrocyte protoporphyrin in the detection of iron deficiency. *Clin Chem* 21 : 1121-1127, 1975
- 15) Schiffman RB, Rivers SL, Finley PR, Thies C. RBC zinc protoporphyrin to screen blood donors for iron deficiency anemia. *JAMA* 248 : 2012-2015, 1982
- 16) Schiffman RB, Rivers SL. Red blood cell zinc protoporphyrin to evaluate anemia risk in deferred blood donors. *Am J Clin Pathol* 87 : 511-514, 1987
- 17) Jensen BM, Sando SH, Grandjean P, Wiggers P, Dalhoj J. Screening with zinc protoporphyrin for iron deficiency in non-anemic female blood donors. *Clin Chem* 36 : 846-848, 1990
- 18) Labbe RF, Rettner RL. Zinc protoporphyrin : A product of iron-deficient erythropoiesis. *Seminars in Hematol* 26 : 40-46, 1989
- 19) 채범석 · 조경환 · 이기녕. 적혈구 Protoporphyrin과 철분대사에 관한 연구. *한국영양학회지* 7 : 1-13, 1974
- 20) Stanton NV, Gunter EW, Parsons PJ, Field PH. Empirically determined lead poisoning screening cutoff



적혈구 ZPP 및 ZPP/Heme 정상치

- for the Protofluor-Z hematofluorometer. *Clin Chem* 35 : 2104-2107, 1989
- 21) Hershko C, Bar-Or D, Gaziel Y, Naparstek A, Konijn M, Grossowicz N, Kaufman N, Izak G. Diagnosis of iron deficiency anemia in a rural population of children. Relative usefulness of serum ferritin, red cell protoporphyrin, red cell indices, and transferrin saturation determinations. *Am J Clin Nutr* 39 : 1600-1610, 1981
- 22) Labbe RF, Rettmer RL. Measurement of zinc protoporphyrin with the Protofluor-Z system. *Clin Chem* 36 : 702-703, 1990
- 23) Marsh WL, Nelson DP, Koenig HM. Free erythrocyte protoporphyrin(FEP) 1. Normal values for adults and evaluation of the hematofluorometer. *Am J Clin Pathol* 79 : 655-660, 1989
- 24) Milne DB, Gallagher SK, Nielsen FH. Response of various indices of iron status to acute iron depletion produced in menstruation women by low iron intake and phlebotomy. *Clin Chem* 36 : 487-491, 1990
- 25) Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 39 : 427-436, 1984
- 26) Yip R, Dallman PR. Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin : Roles of iron deficiency and lead toxicity. *J Pediatr* 104 : 710-713, 1984
- 27) Piomelli S, Brickman A, Carlos E. Rapid diagnosis of iron deficiency by measurement of free erythrocyte porphyrins and hemoglobin : The FEP/hemoglobin ratio. *Pediatrics* 57 : 136-141, 1976
- 28) Labbe RF, Finch CA, Smith NJ, Doan RN, Sood SK, Madan N. Erythrocyte protoporphyrin/heme ratio in the assessment of iron status. *Clin Chem* 25 : 87-92, 1979