항체동정검사상 범응집반응을 보인 환자에서 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 효과

연세대학교 대학원
의 학 과
서 유 경

항체동정검사상 범응집반응을 보인 환자에서 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 효과

지도교수 김 현 옥

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

서 유 경

서유경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2012 년 12 월

감사의 글

본 논문을 완성하기까지 끊임없는 관심과 사랑으로 지도해주신 존경하는 김현옥 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 바쁘신 가운데도 아낌없는 조언으로 격려해 주신 정준원 교수님과 김신영 교수님 그리고 통계적 자문을 주셨던 통계학과 선생님들께도 감사드립니다.

실험을 설계하고 논문을 작성하는 과정 하나하나가 저에게 수혈의학 전반에 걸친 학문적 지식을 넓히고 익히는 좋은 기회가 되었습니다. 이번 석사 연구 경험을 디딤돌 삼아 한 차원 높은 수준의 학문을 배워가도록 노력하겠습니다.

저자 서유경 올림

<차례>

국문요약 ····· 1

Ⅰ. 서론 ····· 3

II. 재료 및 방법 ····· 5

1. 대상 환자 ····· 5

2. 수혈이 환자 단기 예후에 미치는 영향 ····· 5

3. 수혈이 환자 장기 예후에 미치는 영향 ····· 6

4. 통계 분석 ····· 7

III. 결과 ····· 8

1. 환자 특성 ····· 8

2. 수혈이 환자 단기 예후에 미치는 영향 ····· 13

3. 수혈이 환자 장기 예후에 미치는 영향 ····· 14

IV. 고찰 ····· 16

V. 결론 ····· 20

참고문헌 ····· 21

영문요약 ····· 25

그림 차례

Figure 1. The correlation of the lowest hemoglobin and the highest lactate dehydrogenase levels of patients in 1-year follow-up. ·····10

Figure 2. Skeletal box and whisker plot of hemoglobin and lactate dehydrogenase level between pre-transfusion and post transfusion. ·····13

Figure 3. Adjusted survival curves in pneumonia/sepsis (A), transfusion unit (B) and cancer (C) by a Cox proportional hazards regression model predicting 1-year mortality. ·····15

표 차례

Table 1. The characteristics of the patients·····9

Table 2. Clinical diagnosis of the patients·····11

Table 3. Causes of deaths in the patients·····12

Table 4. Comparisons of the laboratory values between pre- and posttransfusion·····14

Table 5. Multivariate analysis of survival by logistic regression·····15

국문요약

모든 혈구와 범응집반응을 보이는 환자에서 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 효과

혈액은행 업무 중 동종혈구와 범응집을 보이는 환자인 경우 교차시험에서 적합한 혈액을 선택하기 어려워 수혈이 지체될 수 있다. 그러나 자가면역용혈빈혈 환자인 경우 대부분 혈색소 수치가 너무 낮을 경우 수혈이 고려되며 또한 수혈을 지체했을 때의 위험으로 최소반응강도(least incompatible)를 보이는 혈액으로 출고하는 경우가 발생한다. 혈액은행 업무 중 용혈성 빈혈을 겪고 있는 환자에게 교차시험 부적합 혈액을 출고하는 것 자체가 업무에 상당한 부담이 있다. 그러나 이런 혈액을 수혈했을 때 환자에게 나타나는 수혈효과 등에 대해 혈액은행 측면에서의 분석 보고는 많지 않다. 이에 본 연구에서는 이러한 제제를 수혈한 후 그 임상경과를 평가하여 최소반응강도를 보이는 혈액의 수혈 효과와 그 의의에 대해 알아보고자 하였다.

신촌세브란스병원 혈액은행에서 2006년 1월부터 2010년 7월까지 비예기항체 선별검사에서 자가대조군을 비롯한 모든 동종혈구에 범응집반응을 보인 49명의 환자를 대상으로 의무기록을 중심으로 후향적으로 분석하였다. 이들 중 빈혈이 심하여 최소반응강도를 보이는 적혈구제제를 수혈 받은 환자는 36명으로서 수혈 전과 후의 혈색소 및 젖산탈수소효소 농도를 비교하여 이러한 적혈구 수혈의 단기적 효과 및

위험성을 평가하였다. 또한 수혈 받은 총 적혈구 단위 수가 1년 사망률에 미치는 영향을 회귀분석 및 생존분석을 통해, 자가면역용혈빈혈 환자에서의 최소반응강도 적혈구제제 수혈의 장기적 위험성을 평가하였다.

한 단위 수혈 수당 평균 1.2 (0.0~3.0) g/dL의 혈색소치가 증가하였고, 젖산탈수소효소는 -43 (-52~10) IU/L 변하여, 자가면역용혈빈혈 환자에서 최소반응강도를 보이는 적혈구제제의 수혈이 안전하고 단기적인 예후 판정을 하였을 때 효과적임을 알 수 있었다. 또한 수혈 받은 총 적혈구 단위가 1년 사망률에 미치는 영향도 통계적으로 유의하지 않았다.

모든 동종혈구와 범응집을 보이는 환자에서 생명에 직결되는 빈혈이 있는 경우 교차시험에서 부적합한 적혈구제제라도 지체하지 않고 최소 응집 강도를 보이는 제제를 선별하여 수혈해 주는 것이 바람직하며, 수혈을 지체하여 예상할 수 있는 부작용에 비해 환자의 단기 및 장기 예후에 나쁜 영향을 미치지 않았음을 증명하였다.

핵심되는 말: 범응집반응, 최소반응강도, 수혈

항체동정검사상 범응집반응을 보인 환자에서 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 효과

<지도교수 김현옥>

연세대학교 대학원 의학과

서 유 경

Ⅰ. 서론

비예기항체 선별검사나 교차시험에서 모든 혈구와 범응집반응을 보여 적합한 혈액을 찾기 어려운 경우가 혈액은행 업무에서 자주 발생한다. 이런 경우는 대부분 자가면역용혈빈혈 환자이며, 환자의 치료는 자가항체의 성상에 따라 차이를 보이지만, 초기치료 단계에서는 주로 스테로이드제제를 사용한다. 그러나 스테로이드제제가 효과적으로 작용하기까지는 시간이 필요하며, 그 시간은 환자에 따라 수 주가 소요되기도 한다[1]. 또한 스테로이드 치료가 실패하는 경우도 있어[2], 이런 경우 비 절제술, 면역억제제[3, 4] 사용 등의 치료로 전환하는 동안에 수혈이 요구되는 상황이 발생되기도 한다. 그러나 자가면역용혈빈혈의 원인

자가항체는 고빈도 적혈구 항원에 대한 항체가 대부분으로 비예기항체 선별검사에서 모든 적혈구와 범응집반응을 보이며, 이로 인하여 교차시험에서 적합한 혈액을 찾기 어려워 혈액출고가 늦어지게 된다. 또한 자가항체로 인해 적혈구 동종항체를 간과할 수도 있어 이를 동정하기 위한 희석법이나 흡착시험 등의 검사를 시행하는 동안 수혈이 지체되기도 한다[5, 6]. 일반적으로 환자의 혈색소 수치가 너무 낮을 경우 수혈을 지체했을 때의 위험과 최소반응강도의 부적합 수혈을 해줄 때의 위험을 비교하여 수혈이 필요한 경우에는 우선 수혈을 권고하고 있다[7]. 그러나 부적합 혈액을 수혈하는 것에 대해서 Petz[6]는 자가항체 외에 반드시 적혈구 동종항체를 동정한 후 수혈해야 한다고 주장한 연구를 보고하기도 하였다.

저자 등은 수혈검사에서 모든 동정혈구에 대해 범응집반응을 보여 교차시험에 적합한 혈액을 찾을 수 없는 환자에서 최소반응강도의 반응을 보이는 적혈구제제를 수혈한 후 수혈 전후의 임상 양상을 대표할 수 있는 검사실 소견을 분석하여, 이런 환자에 있어서 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 효과 및 수혈 부작용을 분석하고, 이러한 제제를 수혈한 후 그 임상경과를 평가하여 최소반응강도를 보이는 혈액의 수혈 의의에 대해 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대상 환자

신촌세브란스병원 혈액은행에서 2006년 1월부터 2010년 7월까지 수혈이 예정되어 혈액형 검사와 비예기항체 선별 검사가 의뢰된 환자 중 비예기항체 선별검사에서 범응집반응을 보인 49명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 각 환자의 혈색소와 헤마토크릿, 혈소판수, 망상적혈구수, 총빌리루빈, 합토글로빈, 직접 항글로불린 검사 및 젖산탈수소효소(Lactate dehydrogenase) 수치 결과를 확인하여 용혈성 빈혈에 합당한 소견임을 확인하였고, 이들의 자가면역용혈빈혈 진단시의 나이, 성별, 용혈성 빈혈과 관련된 진단명, 사망 유무 및 첫 수혈 의뢰일로부터의 생존일, 스테로이드 약물치료 및 비장절제술 치료 유무를 조사하였다.

2. 수혈이 환자 단기 예후에 미치는 영향

수혈의 단기적 효과는 수혈 후 헤모글로빈 수치의 상승 정도로, 위험성은 젖산탈수소효소의 증가 정도를 기준으로 판정하였다. 수혈 횟수가 증가할수록 동종항체로 인한 용혈 발생 확률이 증가할 것을 고려하여 가장 위험한 수혈 건을 평가하기 위해 다회 수혈을 받은 환자에서는 수혈이 최초로 의뢰된 이후 1년 추적관찰 기간 동안 가장 마지막에 시행된 수혈 자료로 분석하였다. 다만 1년 이내 사망한 환자는 사망 당일의 수혈은 제외하였다. 수혈 전 혈색소 수치는 수혈 이전 일주일

동안 시행한 검사 중 가장 마지막 검사결과를, 수혈 후 혈색소 수치는 수혈 4시간 이후부터 24시간 사이에 시행한 검사 중 수혈 일시에 가장 근접한 검사결과를 선택하여 분석하였다. 수혈 전 젖산탈수소효소는 수혈 이전 일주일 동안 시행한 검사 중 가장 마지막 검사결과를, 수혈 후 젖산탈수소효소는 수혈 이후 15일 동안 시행한 검사 중 수혈 일시에 가장 근접한 검사결과를 분석에 사용하였다.

3. 수혈이 환자 장기 예후에 미치는 영향

본 연구에서 일년 이상의 추적관찰 기간 동안 수혈을 1회만 받은 환자는 5명으로 소수였고, 최대 111일 동안 수혈을 받은 환자도 있었기 때문에 수혈과 관련한 영향은 1년 동안의 사망률로 분석하였다. 장기 수혈 예후 판정은 적혈구 수혈의 효과 및 위험성을 분석한 문헌을 참고하여[1, 8, 9], 진단 당시 나이, 성별, 당뇨, 악성종양, 패혈증, 폐렴 등의 임상양상 뿐 아니라 추적 관찰 기간 중 가장 낮은 혈색소 수치, 가장 높은 빌리루빈 값, 가장 연장된 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)과 스테로이드 치료 및 수혈량을 독립변수로, 1년 사망률을 종속변수로 하여 최소반응강도 적혈구제제를 수혈 받은 36명에 대해 회귀분석을 시행하였다.

4. 통계 분석

통계 분석은 MedCalc (version 10.3.1.0, MedCalc software, Mariakerke, Belgium)와 SPSS (PASW Statistics 18, SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였다. 환자들에 대한 범주형 자료의 빈도(frequency)를 기술하고, 연속형 자료의 특성은 정규 분포를 할 경우에는 평균(2.5%-97.5%)으로, 정규 분포를 하지 않을 경우는 중앙값(사분위범위)으로 표현하였다. 수혈 전 후 혈색소 수치 및 젖산탈수소효소 값의 비교는 우선 Anderson-Darling Normality Test로 정규성을 확인한 후 wilcoxon 단측 검증을 시행하였다. 또한 최소반응강도 적혈구제제의 수혈을 받은 36명 환자에 대해 이러한 수혈이 환자 사망률에 미치는 영향에 대한 분석을 로지스틱 회귀분석과 Cox's proportional hazard model을 사용하여 시행하였다. 이들 다변량 분석에 포함할 변수는 단변량 분석에서 통계적 유의 수준 p value 0.25를 기준으로 하여 유의한 변수가 분석에서 제외되는 것을 최소화하였고, 그 외 모든 통계적 유의 수준은 p value 0.05를 기준으로 하였다.

Ⅲ. 결과

1. 환자 특성

환자는 여자가 37명(76%), 남자가 12명(24%)이었고, 연령은 2세에서 81세까지 다양하였으며 평균 연령은 여자가 46세, 남자가 57세로 남녀 간에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p=0.07). 범응집반응을 보여 자가면역용혈빈혈로 진단 당시의 평균 혈색소치는 6.7 g/dL (2.5~11.0 g/dL), 1년 이상 추적관찰 기간의 최저 혈색소치 평균은 5.9 g/dL (4.8~7.35 g/dL)이고, 혈소판수 평균은 각각 173,000/uL (62,000~278,000/uL), 55,000/uL (2,000~149,000/uL), 총 빌리루빈은 1.0 mg/dL (0.5~2.4 mg/dL), 젖산탈수소효소는 454 IU/L (273~657 IU/L), 562 IU/L (293~921 IU/L), 망상적혈구비율은 7.2% (3.3~15.8%), 10.7% (4.6~19.3%)이었다(Table 1).

비예기항체 동정검사에서 범응집반응을 보인 환자는 49명이었으며, 이들 환자의 1년 추적관찰 기간 동안의 최소 혈색소치와 최고 젖산탈수소효소의 분포는 Figure 1과 같았다. 이 중 13명(26.5%)은 추적관찰 기간 동안 수혈을 받지 않았다(Figure 1). 또한 모든 환자의 추적관찰 기간 동안의 수혈력을 조사한 결과, 중앙값 7.2 g/dL이하의 혈색소치에 이르기 전까지는 수혈을 보류한 것으로 나타났다. 수혈을 받은 환자는 36명(74%)으로 환자 당 평균 수혈량은 9.3 단위(범위, 1~45 단위), 평균 1일 수혈량은 1.5 단위(범위, 1~8 단위)였다.

Table 1. The characteristics of the patients

Characteristics	Value (range)
No of patients	49
Female : male	37:12
Median age on admission (year)	49 (2~81)
Median Hb level (g/dL)	
At onset	6.7 (2.5~11)
Lowest during follow-up	5.9 (4.8~7.3)
PLT count ($\times 10^9$/L)	
At onset	173 (62~278)
Lowest during follow-up	55 (20~149)
Total bilirubin (mg/dL)	
At onset	1.0 (0.5~2.4)
Highest during follow-up	1.8 (0.8~3.4)
LD (IU/L)	
At onset	454 (273~657)
Highest during follow-up	562 (293~921)
Reticulocyte count (%)*	
At onset	7.2 (3.3~15.8)
Highest during follow-up	10.7 (4.6~19.3)
No of patients transfused	36
No. of transfusion units	
Per patient	9.3 (1~45)
Per event	1.5 (1~8)

Data was shown as median (interquartile range)

* The number of patients with reticulocyte count was 23.

Hb, Hemoglobin; PLT, platelet; LD, Lactate dehydrogenase; aPTT, activated partial thromboplastin time; No, number

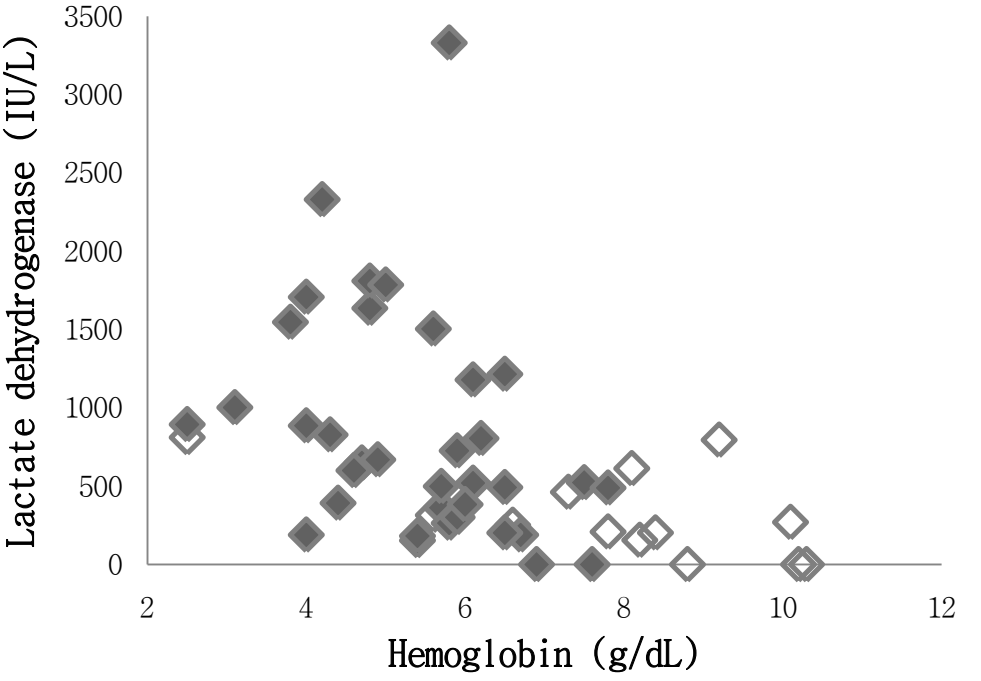

Figure 1. The correlation of the lowest hemoglobin and the highest lactate dehydrogenase levels of patients in 1-year follow-up.

The black diamonds represent a patient with transfusion and white ones do a patient without transfusion.

Five diamonds which are in zero of lactate dehydrogenase, in fact have no value of lactate dehydrogenase.

환자의 진단명은 전신성홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)가 13 예로 가장 많았고 혈액종양, 고형장기 악성종양, 마이코플라즈마 감염, 궤양성 대장염 등의 다양한 기저 질병을 가지고 있었으며, 특발성인 자가면역용혈빈혈 환자도 12 예 있었다(Table 2).

Table 2. Clinical diagnosis of the patients

Disorders	n
Idiopathic (Autoimmune hemolytic anemia)	12
Mycoplasma pneumonia infection	2
Solid cancer	(12)
Stomach cancer	1
Sigmoid colon or rectum cancer	2
Hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma	2
Gallbladder cancer	1
Glottic cancer	1
Lung cancer	2
Breast cancer	1
Ovary or endometrial cancer	2
Hematologic malignancy	(9)
Diffuse large B cell lymphoma	2
Non-Hodgkin lymphoma	1
Multiple myeloma	1
Acute myeloblastic leukemia	1
Myelodysplastic syndrome	1
Chronic myeloproliferative disease	3
Inflammatory bowel disease	1
Systemic lupus erythematousus	13

이들의 사망 원인은 감염으로 인한 패혈증 4 예, 폐렴 후의 폐 출혈 3 예, 장출혈로 인한 저혈량 쇼크 1 예, 폐암에 동반된 폐쇄성 폐렴이 1 예이었다(Table 3).

Table 3. Causes of deaths in the patients

Causes of death	n
Infection	4
septic shock due to Cryptococcus neoformans (1)	
Pseudomonas aeruginosa (1)	
unknown bacteria (2)	
Hemorrhage	4
Pulmonary hemorrhage * (3)	
Hypovolemic shock (1)	
Cancer	1
obstructive pneumonia (1)	

* A Prior pneumonia was suspected in two of these patients

2. 수혈이 환자 단기 예후에 미치는 영향

한 단위 수혈 당 혈색소치는 평균 1.2(0.0 ~ 3.0) g/dL 증가하였고 젖산탈수소효소는 43 IU/L 감소하였다(Figure 2)(Table 4).

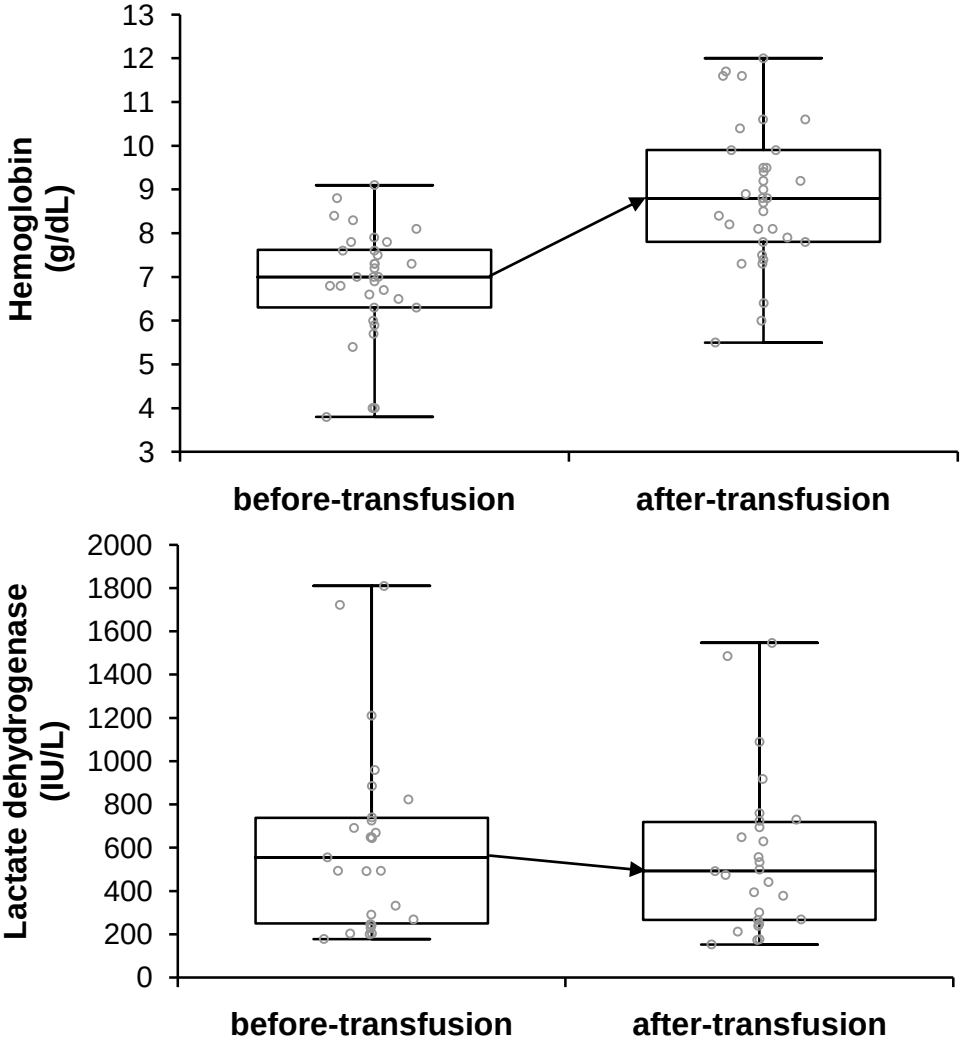

Figure 2. Skeletal box and whisker plot of hemoglobin and lactate dehydrogenase level between pre-transfusion and post transfusion.

Table 4. Comparisons of the laboratory values between pre- and post transfusion

	Mean of change	Mean of change per unit	Wilcoxon with one-tailed	
			Alternative Hypothesis	*p*-value
Hb	2 g/dL	1.2 g/dL	Pre-Hb<post-Hb	<0.0001
LD	-58 IU/L	-43 IU/L	Pre-LD>post-LD	0.0258

Hb, Hemoglobin; LD, Lactate dehydrogenase

3. 수혈이 환자 장기 예후에 미치는 영향

모든 동종혈구와 범응집반응을 보이는 빈혈 환자의 사망에 영향에 미치는 것으로 알려진 여러 인자들 중 유의수준 0.25를 기준으로 할 때 유의한 독립변수는 성별, 악성종양 유무, 패혈증 및 폐렴 유무, 스테로이드치료 횟수, 혈색소 수치, 빌리루빈 수치였다. 이들을 독립변수 최소화의 원칙에 따라 통계적 유의수준 0.25를 기준으로 하여 유의한 변수가 분석에서 제외되는 것을 최소화하였을 때 [10], 유의한 인자인 패혈증이나 폐렴, 악성종양, 수혈량 3개의 종속변수만을 택하여 로지스틱 분석을 시행하였을 때, 수혈 받은 총 적혈구 단위가 1년 사망률에 미치는 영향은 패혈증이나 폐렴에 비해 지극히 미미하였다(Table 5). 또한 이들 세 종속변수 중 연속형 변수인 수혈량을 환자 수가 동일하게 되도록 두 그룹의 범주형 변수로 변환하여 시행한 Cox’s proportional hazard model 생존분석에서도 로지스틱 회귀 분석과 동일한 결과를 보였다(Figure 3).

Table 5. Multivariate analysis of survival by logistic regression

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Sepsis/pneumonia	2.715	1.228	4.888	1	.027	15.099
Cancer	2.041	1.206	2.867	1	.090	7.700
Transfusion	.024	.022	1.127	1	.288	1.024

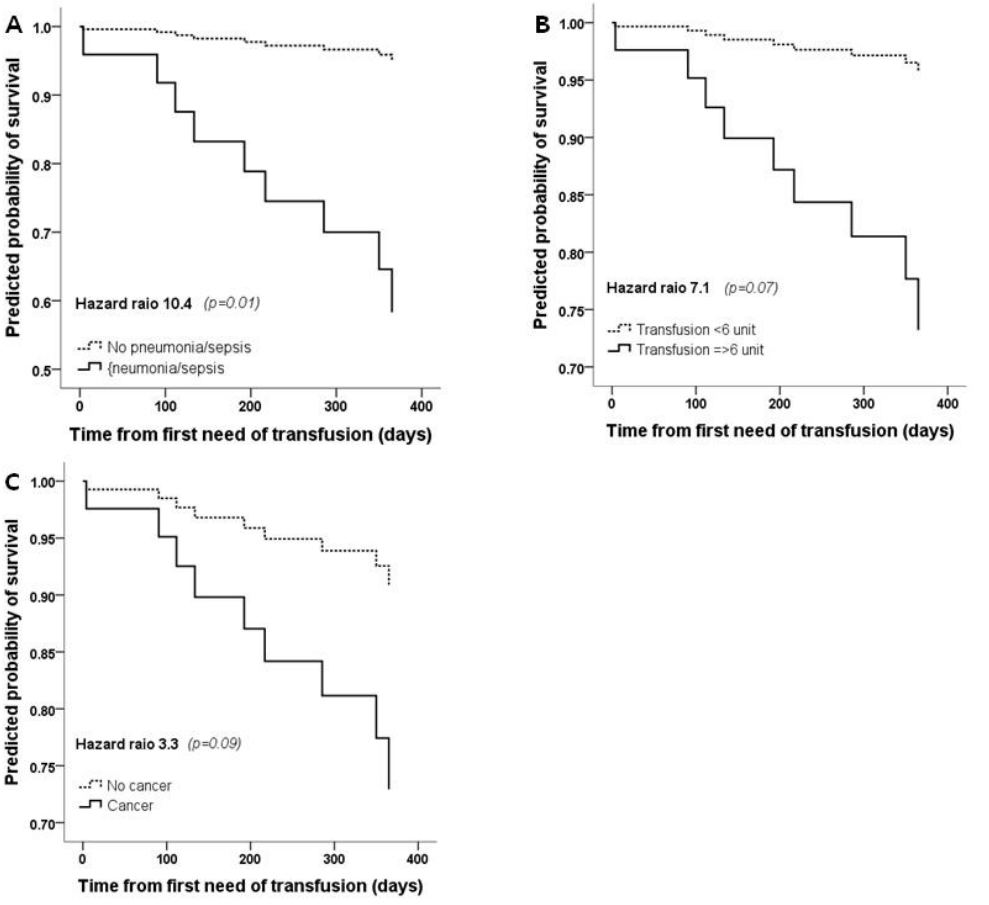

Figure 3. Adjusted survival curves in pneumonia/sepsis (A), transfusion unit (B) and cancer (C) by a Cox proportional hazards regression model predicting 1-year mortality.

Ⅳ. 고찰

자가면역용혈빈혈 환자에서의 수혈요법에 대한 기술은 1925년 Lederer[11]에 의해 처음 초기 경험을 보고한 것으로, 3명의 자가면역용혈빈혈 환자에게 수혈을 시행하여 회복을 보였다고 하였다. Kil 등[12]도 자가면역용혈빈혈 환자 6명을 대상으로 최소반응강도를 보이는 혈액을 수혈한 후 혈색소치가 상승한 점과 용혈성부작용이 없었던 점을 들어, 응급으로 수혈이 필요한 환자에서는 최소반응강도를 보이는 혈액을 찾아 출고하는 것을 권고한 바 있다.

그러나 1980년대 후반부터 이러한 최소반응강도 적혈구제제의 수혈은 고식적 치료일 뿐으로, 적합한 혈액을 찾을 수 없다면 수혈을 피해야 한다는 의견이 제기되었다. 특히, Petz[6], Buetens 등[3]과 King 등[13]은 이런 환자에서 흡착시험을 이용한 동종항체 선별이나 적혈구 표현형검사 등을 시행한 이후 동종 비예기항체가 없음을 확인한 후에 혈액을 출고할 것을 권고하였다. 단순 빈혈이 최소반응강도 적혈구제제의 수혈 후 용혈성 수혈부작용 발생에 대한 위험을 감수할 만큼 중대한 문제가 아니라는 것이다. 그러나 빈혈이 어떤 환자에 있어서는 중대한 임상적 문제를 야기할 수 있음을 잊어서는 안되겠다. 또한 최소반응강도 적혈구제제 수혈을 반대하는 의견의 대부분은 이러한 혈액제제의 수혈이 치명적인 부작용을 일으켜서라기 보다는 비과학적이라는데 근거하고 있다. 의학을 근거 중심의학으로 발전시켜 가야 하는 것에는 이견이 있을 수 없지만, 의학이 귀납적 경험에서 출발한 것을 상기하지 않더라도, 무엇이 환자에게

이로울 지는 다시 한번 검토되어야 할 것이다.

자가면역용혈빈혈 환자의 수혈 전 검사에서 흡착시험을 통한 동종항체 동정을 권고하고 있음에도 불구하고, 실제적 사용이 계속되는 이유는 이러한 검사가 상당한 숙련도와 시간을 필요로 할 뿐 아니라, 그러한 노력을 들여도 쉽게 결과를 얻기가 힘들기 때문이다. 이러한 이유로, 최소반응강도 부적합 적혈구제제의 안정성에 대한 연구는 그 이후에도 계속 되어왔다. Abhyankar 등[14]과 Sutaone 등[15]은 자가면역용혈빈혈 환자 6명에 대해 수혈 후 합병증 없이 회복하였다고 하였고, Salama 등[16]도 79명의 자가면역용혈빈혈 환자에서 뚜렷한 용혈의 증거가 없음을 보고하였다.

실제로 많은 혈액은행에서는 모든 적혈구에 대해 범응집반응을 보이는 경우 적합한 수혈용 혈액을 찾는데 어려움을 겪는 것으로 보인다. Limubruno 등[7]이 140여 기관을 대상으로 조사한 보고에 따르면, 자가면역용혈빈혈 환자에서 최소반응강도 혈액 제제를 사용하는 기관은 50%를 넘고 Rh 항원과 K 항원 등의 표현형만 맞춰주는 경우도 30%이며, 공존하는 적혈구 동종항체를 확인하기 위한 흡착시험을 시행한다고 답한 기관은 전체의 10%정도에 지나지 않았다. Sokol 등[17]도 임상적으로 중요한 적혈구 항원의 표현형만 맞춰주는 방법의 사용을 찬성한 바 있다. 적혈구 항원의 유전형 검사를 통해 적합한 혈액을 수혈하고자 하는 노력도 결국은 흡착시험을 통한 공존 동종항체 동정이 실질적인 어려움을 갖고 있음을 반증하는 것이라 할 수 있겠다[18].

본 연구에서는 이러한 최소반응강도 부적합 적혈구제제의 수혈 전 과 후의 효과를 혈색소 수치 증가로, 부작용을 젖산탈수소효소 증가로 설정하여[19] 분석하였고, 항글로불린 단계에서 그 응집 정도가 가장 적은 혈액을 수혈 받은 36명 환자에서 젖산탈수소효소는 오히려 감소하면서 적혈구 한 단위당 평균 1.2 g/dL의 혈색소치 증가를 보임을 증명하였다. 또한, 환자의 혈색소 수치가 7.2 gm/dL 이하로 떨어진 환자에서 수혈이 고려되었다는 점은 물론 혈색소치가 하강하는 속도도 중요하지만 일반적으로 부적합 수혈인 경우 환자의 혈색소 수치가 7 gm/dL 이하로 떨어질 때까지는 지연시켜도 무리 없을 것으로 판단되었다. 또한 환자의 의무기록 조사를 통해 발열, 복통, 혈뇨 등의 급성수혈부작용을 보이는 환자는 한 명도 없었음을 알 수 있었다.

이러한 최소반응강도 부적합 적혈구제제 수혈이 환자에 미치는 영향을 장기적 예후 측면에서 살펴보기 위해, 수혈과 사망률과의 관계를 분석한 Nakasone 등[20], Mudumbai 등[8] 및 Ho 등[21]의 연구를 참고하여, 수혈량이 1년 사망률에 미치는 영향을 분석하였다. 그 결과 수혈 받은 총 적혈구 단위가 1년 사망률에 미치는 영향은 통계적으로 유의하지 않아, 이러한 혈액 제제의 수혈이 환자의 장기적 예후에 미치는 영향을 부정적이라 단정짓기 어려웠다. 또한 폐렴이나 패혈증이 1년 사망률에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀져, 이러한 환자의 치료에 있어 더욱 주의를 기울여야 할 것은 최소반응강도 부적합 적혈구제제의 수혈이 아니라 스테로이드 치료임을 알 수 있었다. 또한 폐암에 의한 폐쇄성 폐렴으로 수혈 4일 째 사망한 1 예를

제외한 35명 환자는 90일 이상 생존하였고, 환자들의 사망 원인은 최소반응강도 부적합 적혈구제제의 수혈과는 무관한 감염, 악성종양, 폐출혈 또는 장출혈 등이었다.

후향적 관찰연구의 한계로 인해, 본 연구에 포함된 모든 환자를 자가면역용혈빈혈로 확진할 수는 없었으나, 환자들의 진단명(전신성홍반성루푸스[22], 악성종양[23], 마이코플라즈마 감염[24], 궤양성 대장염[25])과 임상양상을 살펴볼 때 대부분 자가면역용혈빈혈 환자로 생각할 수 있었다. 따라서 본 연구는 자가면역용혈빈혈 환자의 예후 인자에 대한 분석으로도 해석할 수 있겠다. 환자의 임상 양상과 사망률[26] 등도 일반적으로 알려진 자가면역용혈빈혈 환자와 비슷하여, 이러한 환자를 대표하는데 크게 무리가 없을 것으로 생각된다. 따라서 긴급히 수혈을 필요로 하는 자가면역용혈빈혈 환자에게 최소반응강도 부적합 적혈구제제를 수혈하는 것은 최소한의 위험으로 환자의 생명을 구할 수 있는 최대의 효과를 보이는 치료라고 사료된다.

Ⅴ. 결론

혈액은행 업무에서 모든 동종 혈구와 범응집반응을 보이는 경우 자가면역용혈빈혈 환자가 대부분이었고 특발성보다는 혈액종양, 고형장기 악성종양, 마이코플라즈마 감염, 궤양성 대장염 등의 다양한 기저 질병을 가지고 있었다. 환자가 입원 당시 심한 빈혈과 높은 젖산탈수소효소 수치로 생명에 위협을 받고 있는 경우 공존하는 적혈구 동종항체를 확인하기 위한 흡착시험 등으로 혈액출고를 5~6 시간 지체하기보다는 반응강도가 최소 1+이하의 혈액을 긴급히 수혈하는 것이, 비록 부적합 혈액이라 하여도 혈색소를 올리고 젖산탈수소효소를 낮추는 수혈효과를 모든 환자에서 기대할 수 있었으며, 이에 따른 용혈성 부작용은 관찰되지 않는 등 단기 수혈효과가 관찰되었다. 또한 사망과 관련된 장기 예후 인자 판정에서도 부적합 수혈이 사망에 미치는 영향이 없어 이런 환자에서는 임상증상에 근거하여 최소반응강도의 수혈은 비교적 안전한 술식으로 판단되었다.

참고문헌

1. Baek SW, Lee MW, Ryu HW, Lee KS, Song IC, Lee HJ, et al. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. Korean J Hematol 2011;46:111-7.

2. Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. J Med Assoc Thai 2010;93:S165-70.

3. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-8.

4. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:110-2.

5. Drouillard DD. Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia patients: a laboratory perspective. Clin Lab Sci 2008;21:7-11.

6. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. Transfusion 2003;43:1503-7.

7. Liumbruno GM, Tognaccini A, Bonini R, Curciarello G, Masini I, Ringressi A, et al. The role of the direct antiglobulin test in

pre-transfusion investigations and the approach to selecting blood for transfusion in autoimmune haemolytic anaemia: results of a regional survey. Blood Transfus 2008;6:156-62.

8. Mudumbai SC, Cronkite R, Hu KU, Wagner T, Hayashi K, Ozanne GM, et al. Association of admission hematocrit with 6-month and 1-year mortality in intensive care unit patients. Transfusion 2011;51:2148-59.

9. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood 2009;114:3167-72.

10. Galvão RKG, Araújo MCU, Fragoso WD, Silva CS, José GE, Soares SFC, et al. A variable elimination method to improve the parsimony of MLR models using the successive projections algorithm. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2008;92:83-91.

11. Lederer M. A form of acute hemolytic anemia probably of infectious origin. Am J Med Sci 1925;170:500-10.

12. Kil YK, Choi YJ, Cho SR, Kim HJ, Kim HO. Red blood cell transfusion in autoimmune hemolytic anemia. Korean J Lab Med 1997;17:839-46.

13. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia.

Semin Hematol 2005;42:131-6.

14. Abhyankar SH, Agarwal B, Currimbhoy Z. Autoimmune hemolytic anemia. Indian Pediatr 1986;23:175-9.

15. Sutaone B, Jain N, Mathur NB, Khalil A. Blood transfusion in autoimmune hemolytic anemia--a practical problem. Indian Pediatr 1993;30:264-6.

16. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. Lancet 1992;340:1515-7.

17. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. ACP Broadsheet No. 145: July 1995. Investigation of patients with autoimmune haemolytic anaemia and provision of blood for transfusion. J Clin Pathol 1995;48:602-10.

18. Westhoff CM, Sloan SR. Molecular genotyping in transfusion medicine. Clin Chem 2008;54:1948-50.

19. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. Wien Klin Wochenschr 2008;120:136-51.

20. Nakasone H, Kako S, Endo H, Ito A, Sato M, Terasako K, et al. Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. Hematology 2009;14:361-5.

21. Ho KM, Leonard AD. Lack of effect of unrefrigerated young whole blood transfusion on patient outcomes after massive transfusion in a civilian setting. Transfusion 2011;51:1669-75.

22. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. Ann Intern Med 1977;86:220-9.

23. Ellis LD, Westerman MP. Autoimmune Hemolytic Anemia and Cancer. JAMA 1965;193:962-4.

24. Khan FY, M Ay. Mycoplasma pneumoniae associated with severe autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. Braz J Infect Dis 2009;13:77-9.

25. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997;92:1872-4.

26. Rose NR, Mackay IR. The autoimmune diseases. San Diego: Academic Press; 1998.

ABSTRACT

Effect of least incompatible blood transfusion in patients with panagglutination

Youkyung Seo

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyun Ok Kim)

In patients who had serum auto antibody that react with all screening red blood cells (panagglutination), waiting for compatible blood is likely to delay a needed transfusion. In some cases of severely diminished hemoglobin counts, least incompatible blood may be transfused. However, least incompatible transfusion therapy is challenged by the presence of unexpected antibody in patient's serum, which may create transfusion reaction. The aim of this study was to know the effect of least incompatible transfusion on clinical outcomes in patients with panagglutination.

We conducted a retrospective study of 49 patients with panagglutination in irregular antibody screening test between January 2006 and July 2010. Of 36 patients have least incompatible blood transfusion, changes in hemoglobin and lactate dehydrogenas values before and after transfusion were analyzed. One year mortality after

initial need of transfusion was documented.

In all 36 transfused patients, hemoglobin values increased 1.2 (0.0~3.0) g/dL per unit without acute transfusion reactions indicated by an increase in the LD level. Least incompatible transfusion was not associated with increased all-cause mortality.

As an alternative to the time consuming process of alloantibody detection, patients with severe anemia can be effectively transfused with "least incompatible units" in an emergency clinical setting without experiencing acute transfusion reactions.

Key Words: panagglutination, least incompatible blood, transfusion