

항-E, 항-M, 항-Jk^b, 항-Le^a 복합항체가 검출된 환자에서의 용혈성수혈부작용 경험 1예

이종한 · 이상국 · 배인철 · 백은정 · 김신영 · 김현옥

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

= Abstract =

A Case of Hemolytic Transfusion Reaction in a Patient with Anti-E, Anti-M, Anti-Jk^b, and Anti-Le^a

Jong-Han Lee, Sang-Gook Lee, In Cheol Bae, Eun-Jung Baek, Sinyoung Kim, Hyun Ok Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We reported a case of hemolytic transfusion reaction that was related to multiple RBC antibodies such as anti-E, anti-M, anti-Jk^b and anti-Le^a after serial RBC transfusions. A forty-nine year old female visited the emergency room (ER) with hematochezia. She had previously received 16 units of packed RBCs from 2003 to Jan 2007 for her intermittent esophageal varix bleeding. No specific antibodies were identified before this visiting. At the ER, under the request for packed RBCs, we identified anti-E antibody within her serum. Her blood type was AB, RhD⁺ with the phenotype of CcDe. She received 5 units of E antigen negative RBCs. However, she showed hemolytic transfusion reactions such as mild fever with a decrease of hemoglobin from 11.4 g/dL to 6.8 g/dL after the transfusion. From the 8th to the 10th hospital day, another 3 units of E-antigen negative with the least incompatible RBCs were transfused to the patient, but the level of hemoglobin was not definitely increased. At the 14th hospital day, she received a final 2 units of leuko-reduced RBCs without E, M and Jk^b antigens. Her hemoglobin was increased right after the final transfusion. We found that the patient's serum reacted with multiple RBC antibodies such as anti-E, anti-M, anti-Jk^b and anti-Le^a antibodies. She finally recovered from acute varix bleeding and was discharged on the 26th hospital day with the level of hemoglobin being 8.3 g/dL. (*Korean J Blood Transfus* 2008;19:67-73)

Key words: Hemolytic transfusion reaction, Multiple RBC antibodies

서론

비예기항체는 anti-A와 anti-B를 제외한 적혈구

항체로 비예기항체 선별검사를 하기 전에는 혈청 내에 어떤 항원에 대한 항체가 존재할 것인지 예측할 수 없다. 대부분의 비예기항체는 임신이나

접수일 : 2008년 4월 14일, 승인일 : 2008년 4월 22일

책임저자 : 김 현 옥 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
TEL: 02) 2228-2444, FAX: 02) 364-1583, E-mail: hyunok1019@yuhs.ac

수혈 등을 통하여 다른 항원에 노출되어 생기는 면역항체이지만 항체 종류에 따라서 자연발생적으로 생기는 경우도 있다.¹⁾ 그러나 이러한 면역항체 성상의 비예기항체는 급성 및 지연성 용혈성수혈부작용을 일으키는 원인이 되므로 수혈에 정환자에서 수혈전 비예기항체 선별검사를 시행하고 있다. 비예기항체로 인한 심각한 수혈부작용이 발생되고 이중 실제로 치명적인 경우도 국내외에 다수 보고되었다.^{2,3)} 그러나 한 환자에서 비예기항체가 세 가지 이상 동시에 검출된 보고는 많지 않다. 저자 등은 식도정맥류출혈로 인한 수혈 과거력이 있는 40대 여자 환자에서 농축적혈구 수혈을 연속적으로 받은 후 항-E, 항-M, 항-Jk^b, 항-Le^a 복합항체가 동시에 발현된 증례를 경험하여 이 항체를 동정하는 과정과 이 환자에게 시행되었던 수혈결과를 요약하여 보고하고자 한다.

증 례

49세 여자 환자는 최근 2차례의 혈변을 주소로 2008년 2월 9일 세브란스병원 응급실로 내원하였다. 환자는 13년 전 C형 간염을 진단받았으며, 간

경변에 의한 식도정맥류 출혈로 2003년과 2007년 각각 본원에서 내시경적 정맥류 결찰요법을 시술 받은 과거력이 있으며 계속 본원 외래 치료 중인 환자였다. 환자의 혈액형은 AB형 Rh양성이고, 수혈력은 2003년 식도정맥류 출혈의 치료로 2단위 농축적혈구를 수혈받았고, 2007년 1월 출혈시에는 14단위의 농축적혈구를 수혈받은 바 있다. 환자는 2007년 1월 14일에 시행한 수혈 전 비예기항체 선별검사에서는 음성이었다. 이번 응급실 내원 당일 혈색소 수치는 12.2 g/dL이었고, 비예기항체 선별검사(DiaMed, Cressier, Morat, Switzerland)와 항체동정검사(DiaMed, Cressier, Morat, Switzerland)에서 처음으로 항-E가 동정되었다. 입원 3일간 환자의 식도정맥류 출혈로 총 5단위의 AB형 Rh양성, E 항원 음성 농축적혈구가 수혈되었으며 환자는 입원 3일째 내시경적 정맥류 결찰요법 이후 더 이상의 출혈은 없었다. 그러나 환자는 입원 7일째에 특별한 출혈소견이 없음에도 혈색소치가 8.3 g/dL로 감소되었으며(Fig. 1), haptoglobin은 7.81 mg/dL 미만으로(참고치 30~200 mg/dL) 크게 감소하였고 총 빌리루빈치는 17.4 mg/dL로 증가되어 있었다. 이 당시 수혈용 혈액이 재 요청되어 시행한 비예기항체 선별검사에서

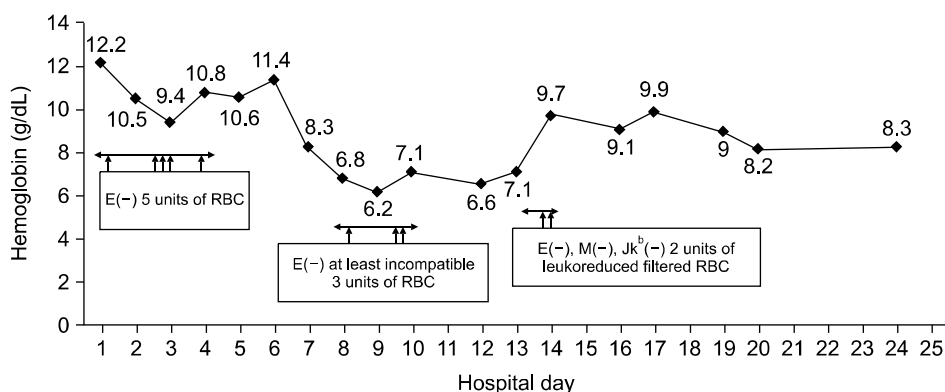


Fig. 1. Patient's hemoglobin changes with serial 10 units of RBC transfusion.

양성이었으며, E항원 음성 AB형 Rh양성 혈액으로 교차시험 결과 적합한 혈액을 찾을 수가 없었다. 입원 8일째 혈색소치가 6.8 g/dL로 감소되어, E항원 음성이면서 교차시험에서 'least incompatible'한 적혈구를 입원 8일째 1단위, 입원 10일째 2단위를 수혈 받았다. 입원 10일째 시행한 항체 동정검사(Table 1, 2) 항-E 항체 외에 항-M, 항-Jk^b, 항-Le^a 및 항-S 항체가 환자의 혈청에 존재하는 복합항체로 추정되어 입원 14일째 대한적십자사 중앙혈액원으로부터 E, M, Jk^b 항원 음성 적혈구 2단위를 찾아서 수혈하였으며 입원 17일째는 혈색소가 혈색소 9.9 g/dL까지 상승하였다. 추가 수혈의뢰를 대비하여 대한적십자사 중앙혈액원 측에 E, M, Jk^b 항원 음성 농축적혈구 신청하여 3단위를 확보하여 환자의 혈청과 교차시험을 해보았을 때, 2단위에서는 교차시험상 양성을 보여 또 다른 항체의 존재를 의심할 수 있었다. 교차시험상 양성인 2단위 중 하나에서는 항-S와는 반응이 없었으나 항-Le^a와 반응하여 추가로 환자 혈청에 항-Le^a항체의 존재를 추정할 수 있었다. 이후 환자는 임상증상이 호전되었고 더 이상의 출혈소견 없어 추가 수혈 없이 입원 26일 만에 퇴원하였다. 입원 이후 39일째 외래검사결과 혈색소 8.4 g/dL, 직접항글로불린검사(direct antiglobulin test, DAT)상 약양성이었다. 이 시기의 환자 혈청과 AB+ 농축적혈구 24단위와의 교차시험을 항글로불린법까지 시행한 결과 1단위에서만 부분적합, 나머지 23단위는 모두 부적합으로 판정되어 환자는 지속적인 수혈로 인한 면역항체 생성이 증명되었다.

고 찰

본 증례는 반복된 수혈로 인한 항-E, 항-M, 항-Jk^b, 그리고 항-Le^a 항체 조합으로 추정되는 복합

비예기항체로 인한 용혈성수혈부작용을 경험하고 회복된 보고이다. 혈액형에 따라 적혈구 항원의 면역원성에 큰 차이를 보이는데 어떤 항원을 가지지 않은 사람이 그 항원 양성 혈액을 1회 수혈 받았다고 가정할 경우 면역항체를 형성할 확률은 D항원의 경우 50%, Kell항원의 경우 5%, C, c, E, e 등 D항원을 제외한 Rh subgroup 항원 경우 4%, Duffy항원의 경우 0.5%, Kidd항원의 경우 0.2% 정도로 보고되고 있다.⁴⁾ 일반적으로 용혈성수혈부작용이나 신생아용혈성질환을 유발하는 임상적으로 의의가 큰 항체들(항-D, -C, -c, -E, -e, -K, -k, -Jk^a, -Jk^b, -S, -s, -U, -Fy^a, -Fy^b)을 가지면 교차시험뿐 아니라 수혈할 혈액에 해당 항원이 없음을 검사해야 하며 자가항체와 동종항체가 동반되는 경우 역시 이에 상응하는 동종항원이 없는 혈액으로 수혈 받아야 하는 것이 원칙이다. 그러나 자가항체인 경우 대부분의 적혈구와 응집반응을 보이므로 환자가 수혈의 적응증이 되는 경우 많은 양의 ABO 동형의 혈액과 교차시험을 통해 'least incompatible' 혈액을 선별해서 수혈해 주어야 한다. 한국인에서의 비예기항체의 빈도는 수혈예정자를 대상으로 한 경우 0.6% 정도로 보고되고 있다.⁵⁾

자연발생적 항체들의 대부분은 IgM인 반면 항-M 항체의 경우 IgG인 경우가 많다. 37°C에서 반응하는 항-M 항체는 용혈성수혈부작용을 일으킬 수 있으며 신생아용혈성질환을 유발하는 경우는 흔하지 않으나 국내에서 중등도 이상의 반응을 보인 예가 보고되었다.⁶⁾ 항-Jk^b 항체의 경우 국내에서 항-Kidd 항체에 의한 신생아용혈성질환과 급성 및 지연성 용혈성수혈부작용이 다수 보고되었다.^{7,8)} 특히 Kidd군에 속하는 적혈구항체는 검사시에 반응성이 약하여 잘 검출되지 않고 항체의 농도는 2차 감작에 의해 급증되며 다시 항원 자극이 없으면 항체 역가도 급감하는 특징을

가지고 있다. 항-Le^a 항체의 경우 대개는 IgM이며 보체를 결합할 수 있으므로 시험관내에서 용혈을 일으키고 실온에서 잘 반응하며 효소처리 적혈구에는 더 잘 반응한다. 신생아용혈성질환과 용혈성수혈부작용을 일으키는 경우는 드문 편이며, 국내에서 1예⁹⁾가 보고되었다. 항-S, 항-s, 항-U는 항-M이나 항-N 항체와는 다르게 종종 적혈구면역반응 이후 생성되어 용혈성수혈부작용과 신생아용혈성질환을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 본 환자의 경우 국내 보고⁹⁾에 의해 산술상의 계산빈도로 4가지의 항체가 공존할 확률은 항-E 항체(0.0253)×항-M 항체(0.0118)×항-Jk^b 항체(0.0017)×항-Le^a 항체(0.1027)로 대략 1억분의 5 정도의 확률로 매우 낮다. 복합항체의 경우 3가지 항체 이상의 조합인 경우의 정확한 빈도나 단일 항체와의 임상증상 및 예후 비교는 명확하게 알려져 있지 않다. 국내에서는 간이식 예정환자에서 항-C, 항-Jk^a, 항-Di^a 항체가 같이 발견되는 증례¹¹⁾가 있었고 2003년 네덜란드에서 보고된 바에 따르면 22년간의 누적결과 총 3,418건 항체선별 검사를 시행하여 1,795명의 환자 중 1,428명(79.6%)은 하나의 항체를, 303명(16.9%)은 2개를, 41명(2.3%)은 3개를, 23명(1.3%)은 4개 이상의 항체를 갖고 있었음을 밝혔다.¹²⁾ 비예기항체로 인한 용혈성수혈부작용을 보고한 예 및 이와 유사한 복합항체에 대한 국내외의 보고는 다양한 편이다. 6예의 비예기항체에 의한 용혈성수혈부작용을 보고한 한 등⁹⁾에 의하면 5예는 실온식염수법의 교차시험에서 응집이 없는 특징을 보고하였고, 1978년 Hillman¹³⁾이 항-c+E 항체에 의한 지연성 용혈성수혈부작용에 의한 사망 사고를 보고한 이래 다양한 종류의 비예기항체로 인한 용혈성수혈부작용의 보고가 있었다.¹⁴⁾

본 증례에서 용혈성수혈부작용이 의심되어 적합 혈액을 수혈하고자 초기에는 E항원 음성인 적

혈구를 찾아 수혈을 시도하였지만 임상적으로 일시적 호전 이후 추가 용혈성수혈부작용이 의심되어 재차 시행한 항체동정검사서 항-E, 항-M, 항-Jk^b 항체를 확인한 경우였다. 항-Le^a 항체나 항-S 항체의 가능성은 Le^a나 S 항원의 면역성이 다른 항원에 비해 약하고 양성 혈액이 수혈될 확률은 낮아 일단 그 가능성이 적을 것으로 생각하였다. 그러나 E, M, Jk^b항원 음성인 농축적혈구와 교차시험을 시행한 결과 부적합 응집을 보인 농축적혈구의 표현형이 Le^a 항원 양성이나 환자의 혈청에 항-Le^a 항체의 존재를 추정하게 되었다. 또 하나의 추정 항체인 항-S 항체의 경우 표현형 검사시 E, M, Jk^b항원 음성이면서 교차시험에서 양성이었던 농축적혈구와 항-S 항체와는 반응이 없었다. 이는 국내 S항원의 빈도가 10% 미만으로 S항원이 양성이면서 다른 시험 혈액형항원이 전부 음성인 혈구를 구할 수 없어 입증하기 어려운 이유로 일단 검출된 항체에서는 제외하였다. 본 증례에서는 복합항체를 증명하기 위해 많은 수의 panel cell로 검사하는 것이 그 신뢰도를 높일 수 있기 때문에 DiaMed-ID Micro Typing System (DiaMed, Cressier, Morat, Switzerland)과 Reagent Red Blood Cells Resolve Panel C (Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Raritan, NJ)를 이용하였다. 환자의 혈청에 존재하는 정확한 비예기항체의 규명은 차후에 있을 수 있는 수혈의 대비에 중요하며, 추가 수혈을 통한 초기 감각이후 항원 재노출시 기왕반응(anamnestic response)에 의한 항체 역가의 급증을 예측하는데 도움을 줄 수 있다. 그러나 항-E, 항-M, 항-Jk^b, 항-Le^a 항체 외의 항체를 정확하게 규명하기 위해서는 적혈구 항원이 해당항원만 존재하고 나머지 항원은 없는 표현형의 적혈구로 반응을 확인하여야 하지만 이런 적혈구의 빈도는 극히 낮아 증명하기는 매우 어렵다.

결론적으로 용혈성수혈부작용을 예방하기 위

하여 항글로블린단계의 교차시험 및 항체선별검사는 필수적이며 복합항체의 빈도가 비교적 낮은편이나 그 심각성을 배제하기 어려운 이유로 최대한의 적합혈액을 확보하기 위한 노력이 필요하리라 사료된다.

요약

연속된 수혈에 의한 항-E, 항-M, 항-Jk^b, 그리고 항-Le^a 항체와 연관된 용혈성수혈부작용 1예를 보고하는 바이다. 49세 여자 환자가 혈변을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 2003년부터 2007년 1월까지 간헐적인 식도 정맥류 출혈로 인하여 총 16단위의 농축적혈구를 수혈받았다. 이전까지는 비예기항체가 발견되지 않았다. 이번 응급실내원 시 수혈용 혈액이 요청되어 시행한 검사상, 환자 혈청에서 항-E가 동정되었다. 환자 혈액형은 AB형, RhD 양성이고 항원의 표현형은 CcDe였다. 5단위의 E항원 음성 적혈구를 받았으나 수혈이후 미열 및 혈색소가 11.4 g/dL에서 6.8 g/dL로 감소하였으며, 검사소견상 용혈성수혈부작용을 나타내었다. 입원 8일부터 10일까지 환자는 이후 3단위의 E항원 음성이고 교차시험에서 최소부적합 적혈구를 수혈받았으나 혈색소의 상승은 뚜렷하지 않았다. 입원 14일째에 환자는 2단위의 E, M, Jk^b 항원 음성인 백혈구제거 적혈구를 수혈받았다. 최종 수혈이후 혈색소치는 상승하였다. 항체 동정검사상 환자의 혈청에서 항-E, 항-M, 항-Jk^b, 그리고 항-Le^a 항체로 구성된 복합적혈구항체를 추정할 수 있었다. 환자는 급성 식도정맥류 출혈로부터 회복하여 혈색소치 8.3 g/dL로 입원 26일째에 퇴원하였다.

참고문헌

1. Brecher ME. Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2005:423
2. Kim KH, Han JY, Kim JM, Park KH, Han KS. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to Anti-E+Fy^a. Korean J Lab Med 2003;23:57-9
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. Transfusion 1990;30:583-90
4. Shirey RS, Ness PM. Alloimmunization to blood group antigens. In: Anderson KC, Ness PM eds. Scientific basis of transfusion medicine. Implications for clinical practice. 1st ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Co., 1994:507-16
5. Han KS, Oh WI, Park MH, Kim EC, Kim SI. Irregular blood group antibodies in Korean. Korean J Hematol 1989;24:145-53
6. Han KS, Choi JH, Kim HS, Whang DH. A severe case of hemolytic disease of the newborn due to Anti-M antibody. Korean J Blood Transfus 1996;7:71-6
7. Kim HO, Kwon OH, Lee SY, Lee YS, Kim SK. A case of hemolytic disease of the newborn due to Anti-Jk^b. Korean J Hematol 1986;21:319-22
8. Park TS, Kim HH, Son HC, Kim BC. Hemolytic transfusion reaction with acute renal failure due to Anti-Jk^b: a case study. Korean J Blood Transfus 2002;13:89-92
9. Han KS, Cho HI, Kim SI. A study on the hemolytic transfusion reactions due to irregular antibodies. Korean J Hematol 1989;24:27-33
10. Brecher ME. Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2005:340
11. Kim DC, Youn MS, Song EY, Kim JH, Choi BR,

- Oh DJ, et al. An experience of finding compatible blood for transfusion in liver transplant recipient with unexpected antibodies of anti-C, anti-Jk^a and anti-Di^a. Korean J Blood Transfus 2002;13: 181-6
12. Schonewille H, van Zijl AM, Wijermans PW. The importance of antibodies against low-incidence RBC antigens in complete and abbreviated cross-matching. Transfusion 2003; 43:939-44
13. Hillman NM. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-c+E. Transfusion 1979;19:548-51
14. Brecher ME. Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2005:335-60
-