

Anti-Di^a에 의한 신생아 용혈성 질환 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실[†], 한림대학교 의과대학 강남성심병원 소아과^{*}

정민아 · 박은혜 · 이창한 · 오창희* · 남궁란
김현옥[†] · 박민수 · 박국인 · 이 철 · 한동관

= Abstract =

A Case of Hemolytic Disease in the Newborn Due to Anti-Di^a Antibody

Min A Chung, M.D., Eun Hye Park, M.D., Chang Han Lee, M.D., Chang Hee Oh, M.D.*
Ran Namgung, M.D., Hyun Ok Kim[†], Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D.
Chul Lee, M.D. and Dong Gwan Han, M.D.

Department of Pediatrics and Clinical Pathology[†], College of Medicine, Yonsei University,
Department of Pediatrics*, Kangnam Sacred Hospital, College of Medicine,
Hallym University, Seoul, Korea

The Diego blood group is expressed as Di^a antigen and Di^b antigen. The frequency of Di^a antigen expression in Korean is estimated to be 6-15%. We report the first case of severe hemolytic disease caused by anti-Dia antibody in Korea. Full-term male infant was admitted due to hyperbilirubinemia on the first day of life. Total bilirubin level was elevated to 20 mg/dL at 20 hours of age and exchange transfusion was performed. Total bilirubin decreased to 12.7 mg/dL after exchange transfusion, but increased to 19.0 mg/dL at 43 hours of age. After second exchange transfusion, total bilirubin was 6.0 mg/dL. The blood group of mother was type A, Rh D (+) and that of newborn was type O, Rh D (+). The direct antiglobulin test showed strong positive, and anti-Di^a antibody was eluted from the baby's red blood cell. Due to higher incidence of Di^a antigen expression in oriental population, we suggest that the Diego positive cell panel should be included in the diagnosis of hemolytic disease of the newborn. (*J Korean Soc Neonatal 2001;8: 141-144*)

Key Words: Anti-Di^a antibody, Hemolytic disease of the newborn

서 론

신생아 용혈성 질환은 60개 이상의 적혈구 표면 항원에 대한 항체에 의하여 발생할 수 있으며, 주로 Rh group의 D 항원과 ABO factor가 대부분을 차지하나,

*본 논문은 BK21 Project for Medical Science, Yonsei University의 지원으로 이루어졌음

책임저자: 박은혜, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)361-5527 Fax: 02)361-9118
E-mail: gnade@unitel.co.kr

항원 C, E, C^w, C^x, D^u, K (kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego 및 Kidd 등도 드물게 신생아 용혈성 질환을 일으킨다.¹⁾ 이 중 Diego 항원은 Di^a와 Di^b로 표현되며, Di^a 항원은 주로 동양인과 미국 인디언의 1-9%에서 양성을 보이고, 백인에서는 Di^a 항원이 1% 미만으로 극히 드물다. 한국인에서는 6.1-14.5%의 빈도로 보고되고 있다.²⁻⁴⁾ 신생아 용혈성 질환은 전세계적으로 10례⁵⁻¹⁰⁾가 보고되었으나 국내에서 anti-Di^a 항체에 의한 용혈성 질환은 현재까지 보고된 바 없다. Anti-Dib 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 1례가 국내 보고된 바 있다.¹¹⁾ 저자들은 anti-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 1례를 경험

하였기에 보고하는 바이다.

고 칠

증 례

환 아 : 엄○○ 아기, 남아, 생후 1일

주 소 : 생후 5시간에 발견된 전신의 황달

과거력 : 재태연령 40주에 4,110 g으로 정상 질식분만 되었으며, 출생시 산과적 문제는 없었다.

가족력 : 환아의 어머니는 수혈받은 과거력이 없으며 5년 전 임신중단술을 시행받은 과거력이 있었고 그 후 임신은 하지 않았다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온은 37.3°C, 혈압 87/43 (66) mmHg, 맥박 120-140회/분, 호흡수 40-70회/분이었고 전반적인 신체의 운동이나 수유는 양호하였다. 두경부 소견상 특이 사항 없었고 복부에서 간이나 비장은 촉지되지 않았으나 전신 강직이 관찰되었다.

현병력 및 경과 : 생후 5시간에 황달이 발견되었고 생후 20시간에 시행한 혈청 총빌리루빈이 20.0 mg/dL이어서 본원으로 전원되었다. 입원시 혈색소 9.9 g/dL, 헤마토크리트 31.4%, 망상적혈구는 13.3%였다. 혈청 빌리루빈은 광선요법 및 수액요법 후 생후 37시간에 12.7 mg/dL로 감소한 후, 생후 43시간에 19.0 mg/dL로 다시 증가하였으며 교환수혈 시행 후 혈청 빌리루빈은 13.4 mg/dL였다. 1차 교환수혈 10시간 후 다시 16.2 mg/dL까지 증가하여, 생후 55시간에 2차 교환수혈 시행 후 혈청 빌리루빈은 6.0 mg/dL로 감소하였고, 혈색소 13.8 g/dL, 헤마토크리트 48.6%, 망상적혈구는 1.39%였다. 혈청학적 검사상 산모의 혈액형은 A형, 환아는 O형이었고 Rh subgroup은 DCEce였으며, 환아 아버지의 혈액형은 B형, Rh subgroup은 DCe이었다. 환아는 직접 항글로불린 검사에서 4+로 강한 양성반응을 보였으며 eluate로 시행한 불규칙 항체 검사(중앙적십자사, panel cell)에서 anti-Di^a 항체가 동정되었다. 산모의 혈청에서도 anti-Di^a 항체가 동정되었으며, 환아의 아버지에서는 anti-Di^a 항체가 동정되지 않았다. 환아는 두차례의 교환수혈 후 호전되어 입원 16일째 퇴원하였다.

신생아의 용혈성 빈혈은 동종면역, 적혈구의 선천성 결함, 후천성 결함에 의한 것으로 분류될 수 있으며 또한 혈관성, 혈장성, 적혈구막에 의한 것으로 나눌 수 있다. 이 중 혈장성인 경우는 Rh나 ABO 부적합증이 가장 많으며 minor 혈액형 부적합증이 있고, 또한 감염, 산혈증, 속, 가사 후 범발성 혈관내 응고병증 등에 의해 이차적으로 일어나는 용혈이 관련되어 있다. 진단 방법으로는 적혈구 표면의 항체와 보체를 검사하는 직접 Coombs' test, 혈장의 항체를 검사하는 간접 Coombs' test가 있다.¹²⁾

Anti-Di^a 항체는 1954년 Levine 등¹³⁾에 의하여 태아 적혈구증 아기를 분만한 Venezuela 부인의 혈청에서 처음 발견되었으며 대립유전자(allele)인 Di^b는 1967년 Thompson 등¹⁴⁾에 의하여 발견되었다. Anti-Di^a 및 anti-Di^b 혈청으로 표현형을 조사한 결과, Di (a-b-)인 표현형은 없었다.⁵⁾ Levine 등은 이 항체에 대한 항원을 조사한 결과 그 남편의 혈중에서만 발견되어 하나의 요인으로 생각하였고 그 가족의 성을 따라 Diego factor로 명명하였다.¹³⁾ 그 후 많은 연구에 의하여 이 항원은 Mongolian과 American Indian에서 높은 양성을 보이며, 순수 혹인종, Polynesian, Eskimo, Caucasian 등에서는 발견되지 않는 것으로 밝혀졌다.¹⁶⁾ 아시아인은 1-8%, 북미 인디언의 경우 1-9%, 중앙 아메리카인의 경우 30%, 그리고 남미 인디언은 40% 이상이 양성을 보이고 있다.^{15, 17-19)} 아프리카나 구미의 백인들에게서는 이 항원의 빈도가 극히 낮아(1% 미만) 인류학자들이 주장하는 바와 같이, 중남미 인디언 등이 봉고계통의 조상에서 내려왔음을 증명하는 자료로 제시되고 있다.¹⁶⁾ 대만에 있는 중국인의 경우 양성을 3.2%이며⁵⁾ Mongolian계인 우리나라의 경우에는 원 등²⁾의 조사에 의하면 277명 중 6.1%, 이³⁾는 117명을 조사하여 14.5%, 채 등¹⁶⁾은 318명 중 26명(8.2%)으로 보고하였다. 따라서 우리나라의 경우 수혈이나 임신에 의한 anti-Di^a 항체의 감작이 비교적 흔할 것으로 생각된다. Anti-Di^a 항체는 면역항체로 IgG₁과 IgG₃ subclass의 polyclonal IgG이다. 1982년 Lima 등²¹⁾이 anti-Di^a 항체로 인한 용-

혈성질환을 보인 신생아에서 탐식세포를 연구하였는데, anti-Di^a 항체가 탐식세포에 의해 감작된 적혈구의 탐식을 유도할 수 있다는 결과를 얻었다. 항체는 항원성이 미약하여 보체활성화를 시작하지 못하고 부분적이지만 적혈구를 감작하여 대식세포에 의하여 탐식되어 심한 용혈성질환을 일으킨다.^{20, 21)} 우리나라에서는 3례의 자연성 수혈부작용에 대한 보고가 있었는데, 만성 신부전으로 혈액투석을 받았던 환자에서 수혈 후, 수술로 인해 다량의 수혈을 받은 후 및 양측 난소와 자궁적출술 후 항암요법과 다량의 수혈을 받은 병력이 있는 환자에서 보고되었다.²²⁻²⁴⁾ 그러나 신생아 용혈성 질환에 대한 보고는 없었다. Anti-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성질환은 전세계적으로 10례가 보고되었다.⁵⁻¹⁰⁾ 이 중 5례에서 경미한 용혈성질환을 보였으며 2례^{9, 10)}는 신생아 사망에 이르렀고 3례^{5, 6, 8)}는 교환수혈을 시행하였다.

1987년 Goto 등²⁵⁾이 산모의 anti-Di^a 또는 anti-Di^b 항체로 발생한 신생아 용혈성 질환 10례를 기술하였다. Anti-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 3례가 있었으며 경미하였다. 이에 반하여 나머지 7례가 anti-Di^b 항체에 의한 것으로, 6례에서 교환수혈이 필요할 정도로 심한 증상을 나타내었고 1례에서는 수혈이 필요하였다. 일본의 Osaka 적십자사의 연구 결과 1989년 4월에서 1990년 3월까지 anti-Di^a 항체는 37례를 얻었으나 anti-Di^b 항체는 없었다. 이것으로 보아 동양인에서 anti-Di^b 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 anti-Di^a 항체에 의한 것보다 임상 양상이 심각할 것으로 생각된다.⁶⁾

임상적으로 용혈성 수혈 부작용이나 신생아 용혈성 질환이 의심되는데도 환자나 산모의 혈청 및 환아의 eluate에서 불규칙 항체가 음성으로 나오는 경우에는, 통상적으로 사용되는 외국산 panel에 Di^a 항원 양성 혈구가 포함되지 않음으로써 발생하는 위음성의 가능성이 있으므로 anti-Di^a 항체에 의한 용혈성 질환을 의심하지 않고서는 항체를 발견하기 어렵다. 또한 본 증례를 경험하면서 한국인의 혈구로 이루어진 panel cell로 검사하는 것이 anti-Di^a 항체 뿐만 아니라 우리나라 특유의 항체 검색에 보다 도움이 될 것으로 생각되었다.²⁴⁾ 본 증례는 신생아 용혈성 질환이 의심되는 환아에서 중앙 적십자사의 panel cell로 불규칙 항체를 검사함으로써 anti-Di^a 항체를 검출할 수 있었

다는 데 의의가 있다.

요 약

본 증례는 anti-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환의 국내 첫 보고로, 산모와 신생아에서 불규칙 항체 검사상 anti-Di^a 항체를 확인하여 신생아 용혈성 질환의 원인임을 규명하였다. 신생아 용혈성 질환의 진단적 검사시에 Diego 양성 panel cell을 포함시켜야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Blood disorders, Hemolytic disease of the Newborn, Nelson textbook of pediatrics. 15 th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1996:500-4.
- 2) 원종덕, 김석환, 신한수. 수혈과 혈액형. 한국의약 1961;4:363.
- 3) 이삼열. Diego factor 등 수종 혈액형에 관한 조사. 대한혈액학회잡지 1966;1:45-51.
- 4) 최성엽, 김상인, 조한익. 한국인의 혈액형 유전자 빈도에 관한 연구. 대한혈액학회잡지 1984;19:63-75.
- 5) Peng CS, Soong WJ, Hu HY. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di (a) : report of one case. Chung Hua Min Kuo Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih 1996;37:370-2.
- 6) Kusnierz-Alejska G, Bochenek S, Zukowska B. The first example of anti-Di^a antibody in Poland. Mater Med Pol 1990;22:15-6..
- 7) Monestier M, Rigal D, Meyer F. Hemolytic disease of newborn infants caused by anti-Diego antibodies. Arch Fr Pediatr 1984;41:641-3.
- 8) Alves de Lima LM, Berthier ME, Sad WE, Di-Napoli J, Johnson CL, Marsh WL. Characterization of an anti-Di^a antibody causing hemolytic in a newborn infant. Transfusion 1982;22:246-7.
- 9) Levin P, Robinson EA. Some observations on the new human blood factor Di^a. Blood 1957;12:448-53.
- 10) Tartarsky J, Stroup M, Levine P, Evnoehazy WS. Another example of anti-Diego (Di^a). Vox Sang 1959;4:152-4.
- 11) 김희정, 강미정, 채종희, 심우섭, 남정현, 한규섭. 항-Di^b에 의한 신생아 용혈성 질환 1례. 대한수혈학회지

- 1994;5:151-7.
- 12) Matsunaga AT, Lubin BH. Hemolytic anemia in the newborn : Clinics in perinatology 1995;22:803-25.
 - 13) Levin P, Koch EA, McGee RT, Hill GH. Rare human isoagglutinins and the identification. Am J Clin Path 1954;24:292-304.
 - 14) Thompson PR, Childers DM, Hatcher DE. Anti-Di^b-First, and second examples. Vox Sang 1967; 13:314-8.
 - 15) Edwards-Moulds JM, Alperin JB. Studies of the Diego blood group among Mexican-Americans. Transfusion 1986;26:234-6.
 - 16) 채석래, 조한익, 김상인. 한국인의 U, Diego^a 및 Kell 혈액형 항원 빈도와 항-K 및 항-Di^a 항체에 대한 조사연구. 대한혈액학회지 1988;23:183-8.
 - 17) Graninger W. Anti-Di^a and Di^b blood group. Vox Sang 1970;31:131-5.
 - 18) Layrisse M, Areuds T. The 'Diego' blood factor distribution: genetic, clinical and anthropological significance. Proc 6 th Cong. Int Blood Transf 1958:114.
 - 19) Lewis M, Kaita H, Chown B, Gilblett ER, Anderson J, Steinberg AG. The Diego blood groups : a genetic linkage analysis. Am J Hum Genet 1976;28:18-21.
 - 20) Masouredis SP, Sudora EJ, Mahan L. Quantitative immunoferritin microscopy of Fyb, JK_a, U and Di^b antigen site number on human red cells. Blood 1980;56:969-77.
 - 21) Race RR, Sanger R. The Diego blood group. In : Blood group in man. 6 th ed. Oxford : Blackwell, 1975:372-8.
 - 22) 정화령, 이정운, 김현옥, 이삼열, 김휘준. 항-Di^a와 항-Lewis^a 항체에 의한 자연성 용혈성 수혈 부작용 1예. 대한임상병리학회지 1989;9:557-61.
 - 23) 김혜경, 조윤정, 김영기, 오영철, 최범열, 조명준. 항-Di^a 항체 검색 1예. 대한혈액학회지 1989;24:155-9.
 - 24) 김현옥, 송경순, 이삼열. 다수 수혈 경험이 있는 환자에서의 Anti-Di^a 검색 1예. 대한임상병리학회지 1987; 7:357-61.
 - 25) Goto M, Sano T, Kubo H. A case of hemolytic disease of newborn due to anti-Di^a antibody. Acta Obst Gyn Jpn 1987;39:323-6.