



# Di(a+b-) 표현형을 가진 환자에서 발견된 항-Di<sup>b</sup> 2예: 국내 희귀혈액형 헌혈자 등록 사업의 필요성 제안

## Two Clinical Cases of Anti-Di<sup>b</sup> with Di(a+b-) Phenotypes: Practical Need for Rare Blood Donor Registry Program in Korea

이민영<sup>1,2</sup> · 박태성<sup>2\*</sup> · 오승환<sup>3</sup> · 김신영<sup>4\*</sup> · 김현옥<sup>4</sup>

Min Young Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Tae Sung Park, M.D.<sup>2\*</sup>, Seung Hwan Oh, M.D.<sup>3</sup>, Sinyoung Kim, M.D.<sup>4\*</sup>, Hyun-Ok Kim, M.D.<sup>4</sup>

경희대학교 대학원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 경희대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>2</sup>, 인제대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>4</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Inje University College of Medicine, Busan; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Here, we report two cases of identified anti-Di<sup>b</sup> antibodies with rare Di(a+b-) blood types from two different hospitals in Korea. Di<sup>b</sup> mismatched transfusion could cause a hemolytic transfusion reaction. However, it is extremely difficult to find compatible blood for patients with such a rare blood type. In this regard, we concluded that national level rare donor registry program, wherein rare blood types are indexed, needs to be established. Moreover, laboratory medicine specialists at each hospital should encourage donor registration and family testing through education for helping patients with rare blood types. These efforts will help establish a system that guarantees safe blood transfusion for patients.

**Key Words:** Rare blood donor registry program, Anti-Di<sup>b</sup>, Transfusion

최근 국내 수혈의학에서 ‘면역 적합성(immune compatibility)’에 대한 관심의 증대 및 의료기관의 적극적인 type and screen 검사 도입으로 인하여 예기항체 및 주요 비예기항체에 의한 용혈성수혈 부작용에 대한 예방적 조치가 적절하게 이루어지고 있다. 그러나

고빈도항원에 대한 항체의 경우 빈도상 드물게 검출됨에도 불구하고, 적합혈을 공급할 수 있는 현실적인 방법이 없어 여전히 용혈성 수혈부작용을 일으킬 가능성이 높다. 따라서 안전한 수혈을 위한 적절한 조치가 필요한 것으로 판단된다.

**Corresponding author:** Tae Sung Park

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, 23 Kyung Hee dae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea  
Tel: +82-2-958-8673, Fax: +82-2-958-8609, E-mail: 153jesus@hanmail.net

**Co-corresponding author:** Sinyoung Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-2-2228-2452, Fax: +82-2- 313-0956, E-mail: SYKIM@yuhs.ac

\*These authors contributed equally to this article as the co-corresponding authors.

Received: June 21, 2016

Revision received: October 11, 2016

Accepted: October 19, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2017, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Diego 혈액형계는 21개의 항원으로 구성되어 있으며, 그 중 Di<sup>b</sup>는 고빈도항원이다[1]. 1976년 처음으로 발견된 항-Di<sup>b</sup>는 매우 드물게 발견되지만, 지연성용혈성수혈반응 및 신생아용혈성질환을 일으킬 수 있는 항체 중 하나로 알려져 있다[2, 3]. 국내에서는 항-Di<sup>b</sup>에 의한 신생아용혈성질환은 4예가 보고되었고 모든 증례에서 심각한 용혈성 반응을 보였으며, 면역글로불린 투여, 교환수혈, 광선요법 등의 치료가 필요한 고빌리루빈혈증을 보였다[3-7]. 최근 저자들은 항-Di<sup>b</sup>가 검출되고, 동시에 혈액형 항원 검사에서 Di(a+b-)로 확인된 2례를 경험하여 이를 보고할 뿐만 아니라, 향후 국내에서의 희귀혈액형 헌혈자 등록 프로그램 구축 및 혈액공급의 필요성에 대해 제안하고자 한다.

첫 번째 환자는 78세 여자로 타병원에서 원정강 구획증후군(compartment syndrome)으로 근막절개술을 시행 받았으며 내원 3일전부터 O형 RhD 양성 농축적혈구 5단위를 수혈 받고 이후 발생한 혈청 creatinine의 증가로 내원하였다. 환자는 이전 병원에서 수혈을 세 차례 받는 동안 혈색소가 9.2 g/dL에서 8 g/dL, 7.8 g/dL 그리

고 7.3 g/dL로 낮아지는 추세를 보이고 있었다(Fig. 1). 환자의 혈액형은 O형 RhD 양성이었으며 항체선별검사에서도 양성 결과를 보였다. 항체동정검사(Resolve Panel A: Ortho-clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA)에서 11개의 모든 패널에서 4+의 반응성을 보였으나, 자가혈구에서는 응집이 관찰되지 않았다. 직접항글로불린검사에서 음성을 나타냈다. 원내에서 보유한 O형 RhD 양성 농축적혈구를 가지고 환자의 혈청과 교차시험을 시행하였으나 적합한 혈액을 하나도 찾을 수 없었다. 고빈도항원에 대한 항체가 추정되어 표준검사실(Central Laboratory of the Swiss Red Cross in Bern, Switzerland)에 의뢰하였고, 검사 결과 항-Di<sup>b</sup>가 존재하고 항원형은 Di(a+b-)인 것으로 확인되었다. DI gene (*SLC4A1*)에 대한 직접염기서열분석을 통해 Diego 유전자형 검사를 시행한 결과 *DI<sup>a</sup>A/A* 동형접합체로 표현형검사 결과에 부합하였다(Fig. 2).

두 번째 환자는 73세 여자로 위팔뼈 골절로 내원하였다. 수술 전 검사로 실시한 혈액형 검사에서 A형 RhD 양성 결과 결과를 보였다. 항체선별검사에서도 양성 소견을 보여 실시된 항체동정검사(ID-DiaPanel, ID-DiaPanel P; Bio-Rad, Cressier, Morat, Switzerland)에서 모든 적혈구에 양성 소견을 보였으며, 자가혈구에서는 응집이 관찰되지 않았다. 혈액은행에서 적합한 농축적혈구를 찾기 위하여 A형 RhD 양성 농축적혈구를 환자의 혈청과 교차시험을 실시하였으나 적합한 적혈구제제를 발견할 수 없었다. 고빈도항원에 대한 항체가 검출된 것으로 판단되어, 표준검사실(Central Laboratory of the Swiss Red Cross in Bern)에 검사를 의뢰하였다. 그 결과 항-Di<sup>b</sup> 및 항-C가 검출되었다. PCR을 통한 Diego 유전자형검사에서는 *DI<sup>a</sup>B* 대립유전자가 존재하지 않는 것으로 밝혀져 항-Di<sup>b</sup>가 동종항

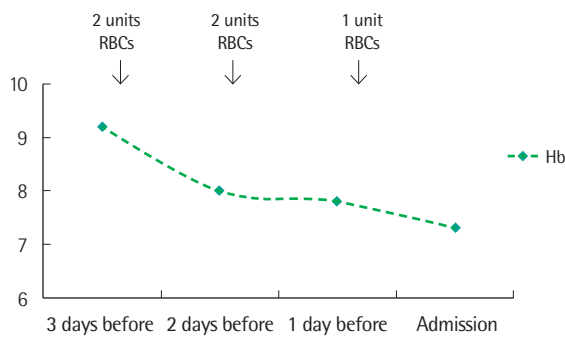


Fig. 1. Hemoglobin value of the patient in Case 1.

체임을 확인하였다.

Diego 혈액형의 표현형 중 Di(a+b-)가 90% 이상으로 대부분을 차지하는 것으로 알려져 있고 Di(a+b-)는 백인과 아프리카계 미국인의 0.01% 미만에서 보이며, 일본인의 0.2%로 보고되고 있다[9]. 우리나라는 최근 국내의 1개 대학병원에 내원한 헌혈자 및 환자를 대상으로 한 혈액형 관련 특정항원음성 빈도 조사에서 Di(a+b-)인 비율은 1.2%로 확인되었다[10]. 한국인 헌혈자 419명을 대상으로 한 다른 연구에서도 Di(a+b-) 항원형이 RhD 양성 헌혈자의 0.3%, RhD 음성 헌혈자의 1.8%의 빈도를 보였다[11].

항-Di<sup>b</sup> 항체 양성인 환자에 적합한 농축적혈구를 확보하는 것은 희귀헌혈자 등록프로그램이 운영되지 않는 국내에서는 매우 어렵다. 국내에 수혈이 필요한 상황에서 항-Di<sup>b</sup>를 가진 것이 확인되었던 환자의 경우 적합혈을 구할 수 없어 수술을 연기하고 환자의 혈액을 예치하여 자가 수혈을 진행하였다[12] (Table 1). 또한 신생아 용혈성질환이 예견되는 태아를 위하여 원내에서 갖고 있던 600개의 농축적혈구와 항-Di<sup>b</sup> 항체 양성인 산모의 혈청과 교차 시험을 실시한 결과 적합한 혈액은 1개뿐이었고 더 많은 적합혈을 얻기 위하여 대한적십자사 중앙혈액검사센터에 요청하여 시행한 600단위 농축적혈구와의 교차시험에서도 1개의 적합 혈액만을 찾을 수 있었다는 보고도 있다[4]. 따라서, 현재의 시스템 하에서는 항-Di<sup>b</sup>를 갖고 있는 환자에서 적합혈을 찾는 데에는 많은 시간과 노력이 소요될 것으로 예상된다.

본 증례들은 추가적인 수혈을 필요로 하는 경우는 아니었다. 이

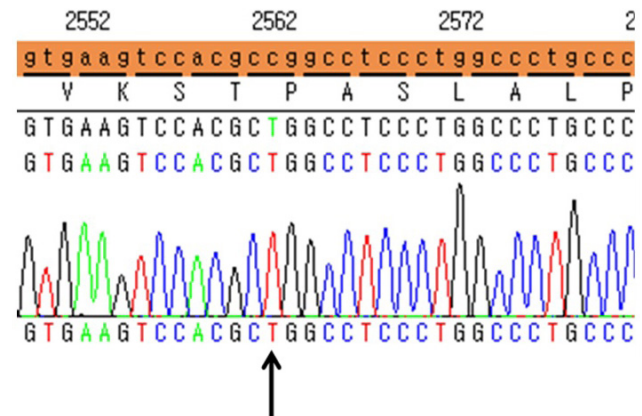


Fig. 2. Sequence analysis of *SLC4A1*. Arrow indicates homozygous substitution of proline (CCG) with leucine (CTG) at position 854 of exon 19.

Table 1. Reported cases of adult patients having anti-Di<sup>b</sup> in Korea

Case	Age/Sex	Blood group	Diego phenotype	Unexpected antibody identification	Diagnosis
1 [14]	57/F	N/A	Di(a+b-)	anti-Di <sup>b</sup>	Liver cancer
2 [present case]	78/F	O+	Di(a+b-)	anti-Di <sup>b</sup>	Compartment syndrome
3 [present case]	73/F	A+	Di(a+b-)	anti-Di <sup>b</sup> , anti-C	Humerus fracture

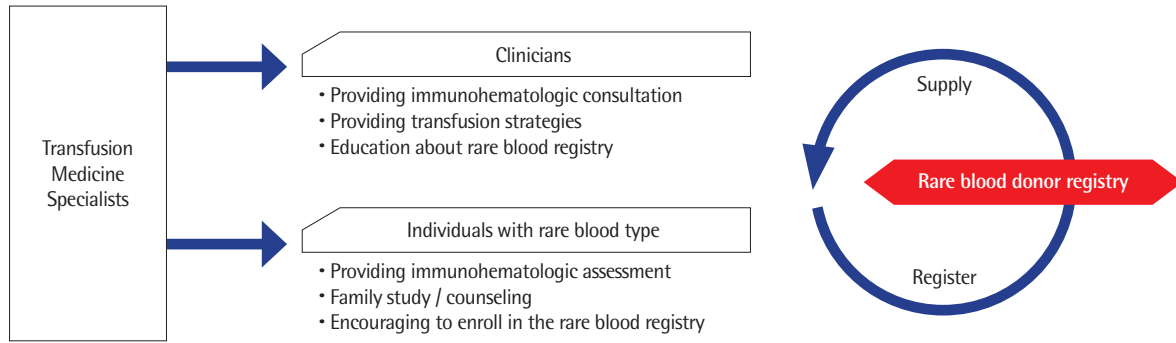


Fig. 3. Proposed protocol after identifying rare blood type in a patient.

러한 환자들이 수혈이 예상되는 수술을 계획하고 있다면 혈액 예치를 통해 자가 수혈을 시행하는 등의 방법을 통해 수혈을 진행할 수 있겠지만, 응급 수혈이 필요한 경우 혈액 수급이 현실적으로 매우 어려운 상황에 직면하게 된다. 미국에서는 1959년에 처음으로 희귀혈액형 항체를 가진 환자들을 위해 이에 맞는 혈액의 수급이 필요하다는 의식을 갖고 American Rare Donor Program을 설립하여 미국 적십자와 American Association of Blood Banks와 함께 운영하며 현혈자에 대한 데이터베이스를 구축하고 희귀혈액형의 수급에 대한 자료를 갖고 있다. 유럽에서도 비슷한 기구를 갖고 있으며 아시아에서는 유일하게 일본에서 희귀혈액형 현혈자에 대한 등록 프로그램을 갖고 있었다[13, 14]. 우리나라에서는 2000년대 초부터 이에 대한 사업을 준비하여 현재 Korean Rare Donor Program과 Korean Rare Blood Program을 구축하여 시범적으로 운영하고 있으나 아직 실제적인 희귀 혈액 수급까지는 영향력이 미치지 않고 있어 적합혈을 공급받지 못할 상황에 대한 적절한 가이드라인의 필요나 희귀 혈액 장기 냉동 보관 시스템 구축에 대한 지적이 있어 왔다[12, 15]. 성공적인 희귀혈액형 등록 사업을 위해서는 모든 현혈자의 혈액에 대한 집단선별검사를 시행하는 방법이 있으나 현재는 그보다 우선적으로 희귀혈액형을 갖고 있는 것으로 밝혀진 환자에 대하여 교육과 홍보를 통해 현혈을 장려하거나 가족, 특별히 형제 자매에 대한 검사를 통하여 더 많은 희귀혈액형을 가진 사람을 찾아내기 위한 교육을 하는 것이 선행되어야 할 것이다. 첫 번째 증례에서 환자의 가족에 대한 검사(family study)를 요청하였으나 당시 수혈이 더 이상 필요하지 않았기 때문에, 환자뿐만 아니라 담당 의사조차도 이에 대한 필요성을 인식하지 못하였다. 시스템 구축을 위해 선행된 조사 연구에서도 강조하고 있는 것 중 하나가 현혈자의 적극적인 참여와 지속적인 관심을 유도하기 위해서는 전문교육을 받은 담당자에 의해 업무가 진행되어야 한다는 것이다 [16]. 이는 희귀현혈자 등록 사업이 희귀혈액형을 가진 환자들의 수혈에 현실적인 도움을 주기 위해서는 각 병원 내에도 희귀혈액형에 대하여 환자나 임상 의사에게 전문적으로 상담과 교육을 해주

는 진단검사의학과 전문의와 같은 수혈의학 전문가가 필요하다는 것을 말해준다(Fig. 3).

## 요 약

저자들은 국내 두 개의 병원에서 희귀혈액형인 Di(a+b-)에 대한 항-Di<sup>b</sup>를 검출한 2예를 보고하였다. 항-Di<sup>b</sup>는 용혈성수혈부작용을 일으키는 임상적으로 유의한 항체로 알려져 있지만 이러한 희귀혈액형을 가진 환자에게 공급할 적합혈을 찾는 것은 쉽지 않은 실정이다. 그러므로 국가적으로 희귀혈액형 현혈자 등록 사업에 박차를 가해야 할 것이며 각 병원에서는 진단검사의학과 전문의들이 희귀혈액형에 대한 교육을 통하여 현혈자 등록과 가족 검사를 장려하여야 할 것이다. 이러한 노력을 통하여 희귀혈액형을 가진 환자들도 안전한 수혈을 보장받을 수 있는 시스템이 구축될 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. International Society of Blood Transfusion. Names for DI Blood Group Alleles. [http://isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/files-2015/red%20cells/blood%20group%20allele%20terminology/allele%20tables/010%20DI%20Alleles%20v2.0%20110914.pdf](http://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/files-2015/red%20cells/blood%20group%20allele%20terminology/allele%20tables/010%20DI%20Alleles%20v2.0%20110914.pdf) (v2.0 119014).
2. Thompson PR, Childers DM, Hatcher DE. Anti-Di<sup>b</sup>-first and second examples. *Vox Sang* 1967;13:314-8.
3. Mochizuki K, Ohto H, Hirai S, Ujiie N, Amanuma F, Kikuta A, et al. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di<sup>b</sup>: a case study and review of the literature. *Transfusion* 2006;46:454-60.
4. Choi JW, Kim MJ, Kim MH, Park JR, Kim HO. A case of mild hemolytic disease of the fetus and newborn - The first case of anti-Di<sup>b</sup> identified on prescreening test during pregnancy. *Korean J Blood Trans* 2010;21: 165-70.

5. Kim HC, Kang MJ, Chae JH, Shim WS, Nahm CH, Hah KS. A case of hemolytic disease of the newborn due to Anti-D<sup>h</sup> antibody. *Korean J Blood Transfus* 1994;5:151-8.
6. Oh EJ, Jekarl DW, Jang HS, Park HI, Park YJ, Choi HA, et al. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-D<sup>h</sup> treated with phototherapy and intravenous immunoglobulin. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:80-2.
7. Park MH, Son J, Go JW, Kim JY, Ahn DH, Kim DA. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-D<sup>h</sup> Antibody. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:268-71.
8. Petz LD, Swisher SN, Kleinman SN, Spencer RP, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1996:128.
9. Tsuneyama H. Diego blood system and the antibodies. *Nihon Rinsho* 2005;63:692.
10. Kwon JR, Lee MN, Jang CH, Kim YK, Choi YS. Establishment of Korean Rare Blood Program in Koreans. *Public Health Weekly Report* 2013;6:846-50.
11. Hong YJ, Chung Y, Hwang SM, Park JS, Kwon JR, Choi YS, et al. Genotyping of 22 blood group antigen polymorphisms and establishing a national recipient registry in the Korean population. *Ann Hematol* 2016; 95:985-91.
12. Park JH, Cho D, Ryang DW. Transfusion support of patients with antibodies against high-frequency RBC antigens. *Korean J Blood Transfus* 2014;25:69-71.
13. Mallory D, Malamut D, Sandler SG. A decade of rare donor services in the United States. *Vox Sang* 1992;63:186-91.
14. Kaur R and Jain A. Rare blood donor program in the country: Right time to start. *Asian J Transfus Sci* 2012;6:1.
15. Cho EH, Chun S, Seo JY, Kang ES, Cho D, Kim DW. A system for cryo-preservation of rare red blood cell units; right time to start. *Korean J Blood Transf* 2015;26:323-5.
16. Lee MK, Choi BC, Oh DJ, Jeong OJ, Kim MJ. A study to establish rare blood type donor registration system. *Korean J Blood Transfus* 2005; 16:38-44.