

고빈도항원에 대한 항체: 국내 보고 현황 및 수혈 경험

최승준^{1,*} · 정유나^{2,*} · 조 덕² · 김신영¹

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실²

Alloantibodies to High-Incidence Antigen: Review of Cases and Transfusion Experiences in Korea

Seung Jun Choi^{1,*}, Yoo Na Chung^{2,*}, Duck Cho², Sinyoung Kim¹

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine¹, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Antibodies to high-incidence red blood cell antigens should be considered if panagglutination reactions are noted in all panel cells, and negative reactions to autologous red blood cells are detected on antibody screening and identification tests. In Korea, most of those antibodies are identified through international reference laboratories. To prevent a hemolytic transfusion reaction, antigen-negative red cells should be provided for those patients who have antibodies to red cell antigens. However, this is nearly impossible when the antibody has specificity to high-incidence red cell antigen. In those cases, transfusion of autologous blood, cryopreserved rare blood and the least incompatible blood components can be considered. In the case of surgery, acute normovolemic hemodilution or intraoperative blood salvage can also be considered. For the patients who have antibodies to high-incidence red cell antigens, it should be discussed to set up a national reference laboratory to quickly identify antibody specificities, and to consider establishing rare blood donor registry and frozen rare blood storage/supply system. This article reviews characteristics of antibodies to high-incidence antigens found in Koreans and also the transfusion experiences of those patients based on literature. (Korean J Blood Transfus 2019;30:101-112)

Key words: High-incidence antigen, Alloantibody, Hemolytic transfusion reaction, Panagglutination

서론

수혈이 필요한 환자가 적혈구 항원에 반응하는 항체를 가지고 있는 경우, 항체의 임상적 중요

성을 판단하여 해당 혈액형 항원이 없는 혈액제제를 수혈하여야 한다. 임상적으로 중요한 항체는 용혈수혈반응(hemolytic transfusion reaction, HTR), 태아신생아용혈질환(hemolytic disease of the fetus

Received on July 19, 2019. Revised on August 6, 2019. Accepted on August 7, 2019

Correspondence to: 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: 82-2-364-1583, E-mail: sykim@yuhs.ac, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2609-8945>

*Seung Jun Choi and Yoo Na Chung contributed equally as co-first authors.

This study was supported by the Research Program funded by the Korea Centers for Disease Control and Prevention (2019E830200).

© 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.
Copyright ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

and newborn, HDFN)의 원인이 되거나, 수혈된 적혈구의 생존기간을 감소시키는 항체를 말한다. 특정 항원에 특이성을 가진 항체의 임상적 중요성은 과거의 경험이나 문헌 보고 등을 통해 판단하게 되므로, 항체의 특이성을 정확히 동정하는 것이 중요하다[1]. 고빈도항원(high-incidence antigen)은 특정 인구집단의 대다수 사람에게서 표현되는 혈액형 항원을 말하며, 고빈도항원에 대한 항체를 가진 환자에게 수혈이 필요한 경우 해당 고빈도항원이 없는 적합 혈액을 찾는 것은 매우 어려운 작업이다[2]. 본 종설에서는 국내에서 고빈도항원에 대한 항체를 동정하고 해당 환자들에게 적용되었던 수혈 방법을 보고한 문헌들을 고찰하여, 향후 국내 의료기관 내 혈액은행 검사실에서 유사한 상황이 발생하였을 때 도움이 되고자 한다.

본 론

1. 고빈도항원에 대한 항체 동정을 위한 전략

수혈전검사로 시행한 비예기항체 선별 및 동정검사서 모든 검사용 혈구와 범응집반응이 나타나는 경우 혈액은행 검사실에서 고려해야 할 사항 및 확인을 위해 추가로 시행할 수 있는 방법들을 포로 정리하였다(Table 1)[3]. 범응집반응이 관찰되면서 자가대조검사 결과가 음성일 경우, 다중항체의 가능성과 함께 고빈도항원에 대한 항체의 가능성을 반드시 고려해야 한다. 고빈도항원에 대한 항체를 동정하기 위해서는 해당 항원이 없는 적혈구와 환자의 혈청 혹은 혈장 검체를 교차시험하여 응집반응이 없음을 확인하고, 해당 항원을 직접 검출하는 항혈청시약으로 환자 적혈구 표현형을 확인하여야 한다. 하지만, 현재 국내에서는 특정 고빈도항원을 검출하기 위한 항혈청

시약 및 특정 고빈도항원이 없는 적혈구를 확보하는 것이 매우 어렵다. 이런 경우 해당 고빈도항원의 대립항원(antithetical antigen)인 저빈도항원이 양성인 적혈구가 도움이 될 수 있다. 예를 들어 항- Di^b 항체가 의심될 경우 동정을 위해 $\text{Di} (a+b-)$ 표현형인 적혈구가 필요하나, 한국인에서는 해당 적혈구 획득이 매우 어렵다[4]. 그러나, 상대적으로 획득이 용이한 $\text{Di} (a-b+)$ 와 $\text{Di} (a+b+)$ 적혈구를 사용하면 용량효과(dosage effect)에 의해 항- Di^b 항체가 $\text{Di} (a+b+)$ 적혈구보다 $\text{Di} (a-b+)$ 적혈구와 강한 응집반응을 나타내기 때문에 항체를 동정하는 데 도움이 될 수 있다[5]. 추가로 검사용 혈구에 단백분해효소를 처리하거나, 2-aminoethylisothiuronium bromide 또는 dithiothreitol 처리한 후 반응 양상의 변화를 관찰하면 확인해야 할 항체 특이성의 범위를 좁힐 수 있다[6]. 국내에서는 2013년부터 Korean Rare Blood Program (KRBP)이 운영되고 있다. KRBP에서는 각종 혈청검사 및 혈액형 유전자 검사를 통해 의뢰된 환자의 비예기항체 동정검사를 수행하고 있으며 [7,8], 한국인 419명을 대상으로 Rh, MNS, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Diego, Cartwright, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Wiener, Cromer, Knops 혈액형군에 대한 유전자 검사를 시행하여 각 유전자의 빈도를 보고한 바 있다[7]. 그러나, 국내에서 명확하게 동정되지 않는 비예기항체의 경우에는 외국의 표준검사실을 통하여 확인하고 있는 실정이다.

2. 고빈도항원에 대한 항체의 국내 보고 현황

국내에서 발견된 고빈도항원에 대한 항체는 항-JMH 항체[9], 항-Ge 항체[10,11], 항-Jr^a 항체[12-15], 항- Di^b 항체[16-21], 항-Ku 항체[22], 항-Ok^a 항체[23], 항-Sd^a 항체[24], 항-Yk^a 항체[25], 항-Cs^a 항체[26], 항-PP¹P_k 항체[27] 등이 있으며, 그 외에

Table 1. Interpretations and approaches to panagglutination reaction on antibody identification test

Panagglutination	Autocontrol	Interpretation	Approach
Positive	Positive	1. Autoantibody 2. Alloantibodies with autoantibody 3. Therapeutic monoclonal antibody-induced interference (e.g., anti-CD47, daratumumab, etc.)	1. Autologous adsorption (e.g., PEG, ZZAP, etc.) 2. Autologous adsorption (e.g., PEG, ZZAP, etc.)/ Enzyme modification (e.g., ficin, papain, etc.)/ Chemical modification (e.g., DTT, AET, 2-ME, etc.) 3. History taking of drugs including daratumumab, anti-CD47. If yes, then test with DTT-treated RBCs and/or multiple RBC alloadsorptions [3]. (Recommend extended RBC phenotyping before drug administration)
	Negative	1. Antibodies to high-incidence antigens 2. Multiple alloantibodies (Agglutination strength may be variable.) 3. Therapeutic monoclonal antibody-induced interference (e.g., daratumumab, anti-CD47, etc.)	1. Test with antigen-negative RBCs/ Phenotyping with antisera containing suspicious alloantibody 2. Enzyme modification (e.g., ficin, papain, etc.)/ Chemical modification (e.g., DTT, AET, 2-ME, etc.)/ Temperature reduction (room temperature or below) 3. History taking of drugs including daratumumab, CD-47. If yes, then test with DTT-treated RBCs and/or multiple RBC alloadsorptions [3]. (Recommend extended RBC phenotyping before drug administration)

Abbreviations: 2-ME, 2-mercaptoethanol; AET, 2-aminoethylisothiuronium bromide; DTT, dithiothreitol; PEG, polyethylene glycol; RBC, red blood cell.

도 -D- 혈액형을 가진 환자에서 동정된 항-Rh17 (Hr₀) 항체[28-33], Fy^a 음성 표현형을 보이는 환자에서 동정된 항-Fy^a 항체에 대한 보고도 있다[34,35]. 국내 학술대회에서 초록으로 발표된 항-Cs^a 항체와 항-Ch^a 항체도 고빈도항원에 대한 항체이다 (Table 2).

항-JMH 항체는 항글로불린(anti-human globulin, AHG) 단계에서 약한 반응성을 보이며 혈청을 희석하여도 반응이 유지되는 고역가, 저결합활성(high-titer, low-avidity)의 특성을 가지고 있다. 항-JMH 항체는 임상적 중요성이 적은 항체로 알려져 있으나 급성 HTR을 일으켰다는 보고도 있다[36]. Kim 등[9]의 보고에서도 128배 희석한 환

자의 혈청이 AHG 단계에서 반응강도가 유지되는 고역가, 저결합활성 특성이 확인되었으며, 항체의 특이성은 국외 표준검사실에 의뢰하여 확인되었다.

항-Ge 항체 중 항-Ge2항체는 임상적으로 중요하지 않은 항체이나, 항-Ge3항체는 HTR 및 HDFN의 원인 항체로 알려져 있다[37]. 국내에서 보고된 두 증례 모두 국외 표준검사실에 의뢰하여 항체의 특이성 및 환자의 Ge 혈액형을 확인하였으며, papain 처리된 검사용 혈구로 시행한 비예기 항체 동정검사 결과 모든 검사용 혈구에서 음성 결과를 보였다[10,11]. Ge3 항원성은 단백분해효소 중 하나인 papain 처리에 영향을 받지 않으나 Ge2

Table 2. Review of the cases regarding antibodies to high-incidence red blood cell antigens reported in Korea

Antibody	Number of case(s)	HTR/HDFN	Characteristics	Reference(s)
anti-JMH	1	none	high-titer, low-avidity	[9]
anti-Ge	2	N/A*	sensitive to papain (Ge2, Ge4: sensitive to papain, Ge3: resistant to papain)	[10,11]
anti-Jr ^a	4	HDFN	resistant to papain and DTT	[12-15]
anti-Di ^b	7	HDFN	resistant to papain and DTT Di(a-b+): most common in Koreans	[16-21]
anti-Ku	1	HTR	seen in immunized persons with the Knull phenotype by transfusion or pregnancy	[22]
anti-Ok ^a	1	N/A*	resistant to papain and DTT	[23]
anti-Sd ^a	1	none	mixed-field agglutination proven by urine neutralization	[24]
anti-Yk ^a	1	none	high-titer, low-avidity	[25]
anti-Cs ^a	2	none	high-titer, low-avidity	[26]
anti-PP ₁ P ^k	2	N/A*	naturally occurring antibody	[27]
anti-Rh17	5	HDFN, hydrops fetalis	antibody to CcEe antigens	[28-33]
anti-Fy ^a	2	HTR	Fy(a+b-): most common in Koreans	[34,35]

*The cases have not received blood transfusion.

Abbreviations: DTT, dithiothreitol; HDFN, hemolytic disease of the fetus and newborn; HTR, hemolytic transfusion reaction; N/A, not applicable.

항원 및 Ge4 항원은 papain 처리시 항원성이 소실되므로, 두 증례에서 발견된 항체는 임상적으로 중요한 항-Ge3 항체가 아닌 다른 항-Ge 항체일 가능성이 높은 것으로 판단하였다[37].

항-Jr^a 항체는 JR 혈액형군에 속하는 고빈도항원인 Jr^a 항원에 대한 항체로 항체의 임상적 중요성에 대해서는 논란이 있으며[12], 국내에서는 항-Jr^a 항체에 의한 HDFN 2례가 보고되었고, 특히 HDFN으로 인하여 신생아가 사망한 증례도 있다[13,14]. Kim 등[13]과 Kim 등[14]의 보고에서는 항-Jr^a 항체 항혈청을 이용하여 산모의 Jr^a 혈액형이 음성임을 확인하였다. 특히 Kim 등[14]은 항체의 특이성을 국외 표준검사실을 통해 확인하였을 뿐만 아니라 염기서열분석법을 통해 산모의 유전자형을 확인

하였다. 그 외에도 Chung 등[12]의 보고에서는 항체의 특이성을 국외 표준검사실을 통해 확인하였고, Kim 등[15]의 보고에서는 오사카 적십자혈액원을 통해 항체의 특이성을 확인하였다. 두 증례 모두 오사카 적십자혈액원에서 제공받은 항-Jr^a 항체를 이용하여 환자의 적혈구가 Jr^a 항원 음성임을 확인하였다.

Diego 항원은 적혈구에 Di^a 항원과 Di^b 항원으로 표현되며, Di^b 항원은 고빈도항원이다. 항-Di^b 항체는 자연성 HTR 및 HDFN을 일으킬 수 있는 항체로 알려져 있으며, 국내에서도 HDFN 4례가 보고되었다[16-19]. Kim 등[16]과 Park 등[17]의 보고에서는 산모의 혈청에서 발견된 항체가 Di^b 항원 음성인 검사용 혈구에서만 음성반응을 보여 항체

의 특이성이 확인되었다. Oh 등[18]과 Choi 등[19]의 보고에서는 오사카 적십자혈액원에서 제공받은 단클론 항-Di^b 항체를 이용하여 산모의 Di^b 혈액형이 음성임을 확인하였고, 이를 통해 항-Di^b 항체를 동정하였다. 특히, Oh 등[18]은 기존에 보고된 polymerase chain reaction (PCR)-sequence specific primer법을 이용하여 산모의 유전자형을 확인하였다. 그 외 국내에서 보고된 3례는 국외 표준검사실을 통하여 항체의 특이성 및 환자의 Di^b 혈액형을 확인하였다[20,21].

항-Ku 항체는 모든 Kell 혈액형군 항원이 결핍된 사람이 Kell 항원에 노출되는 경우 형성될 수 있는 항체로 HTR 및 HDFN을 일으킬 수 있다. Kang 등[22]이 보고한 증례는 국외 표준검사실에서 항-Ku 항체가 동정되었고, 환자의 적혈구는 K/k/Kp^a/Kp^b 항원이 모두 음성으로, 극히 드문 Knull 표현형으로 확인되었다.

항-Ok^a 항체는 OK 혈액형군에 속하는 고빈도 항원인 Ok^a 항원에 대한 항체이며, HTR이나 HDFN과 관련된 보고는 없다. Shim 등[23]이 보고한 증례는 고빈도항원에 대한 항체를 의심하여 항-Jr^a 항혈청을 사용하여 환자의 적혈구 표현형을 확인하였으나 Jr^a 항원 양성으로 확인되었으며, 항체의 특이성을 확인하기 위하여 영국에 있는 World Health Organization (WHO) 표준검사실에 의뢰하여 항-Ok^a 항체를 동정하였다.

항-Sd^a 항체는 HTR 및 HDFN의 발생이 거의 없는 항체로 알려져 있으며, Sd^a 항원은 고빈도항원으로 적혈구뿐만 아니라 대부분의 체액에서도 존재하는데, 특히 소변에 가장 고농도로 존재한다[24]. Sd^a 항원은 적혈구마다 표현 강도에 차이가 있어, 항-Sd^a 항체와의 항원항체 반응에서 특징적으로 혼합시아반응이 관찰된다[38]. Yun 등[24]의 보고에서도 비예기항체검사서 혼합시아반응을 보여 항-Sd^a 항체를 의심하였고, 소변을

이용한 중화반응검사[39]를 시행하여 항체의 특이성을 확인하였다. 본 보고는 고빈도항원에 대한 비예기항체의 특이성을 국외 표준검사실의 도움 없이 증명하였다는 점에서 의미가 있다.

항-Yk^a 항체는 YK^a 항원 양성 적혈구와 다양한 반응강도를 보이는 특징이 있는 고역가, 저결합활성 항체이며, 임상적 중요성이 적은 항체로 알려져 있다[40]. Yoon 등[25]의 보고에서 항체의 특이성은 국외 표준검사실에서 판정되었다. 항체 동정 당시 자가대조검사는 양성이었으며, 이는 입원 중 수혈된 YK^a 항원 양성 농축적혈구로 인한 반응으로 추정하였다. 특이할 점은, 동일한 검사용 혈구를 이용하여 반복검사를 시행하였을 때 처음 시행한 동정검사와 반응강도가 다른 결과를 보였다는 점이다.

항-Cs^a 항체는 Cs^a 항원 양성 적혈구와 다양한 반응강도를 보이는 고역가, 저결합활성 항체로 항-YK^a 항체와 유사한 특징을 가지며, 임상적 중요성이 적은 항체로 알려져 있다[26,40]. Cho 등[26]이 보고한 증례는 항-Cs^a 항체와 함께 항-f (ce) 항체가 동정되었으며, 이는 임상적 중요성이 적은 고역가, 저결합활성 항체와 임상적으로 중요한 항체가 공존할 수 있다는 가능성을 환기시켰다는 점에서 의미가 있다. 그 외에도 국내 학술대회 초록을 통해 항-Cs^a 항체를 가진 증례가 보고되었으며, 위 두 증례 모두 국외 표준검사실을 통해 항체의 특이성이 확인되었다.

항-PPiP^k 항체는 P 혈액형군에 속하는 항원들(P, P₁, P^k)이 결핍된 p 표현형인 사람에서 자연발생하는 항체로 HTR 및 자연유산과 관련이 있다. 최근 2개 기관에서 항-PPiP^k 항체가 확인되었으며[27], 두 증례 모두 국외 표준검사실에서 항체의 특이성 및 환자의 p 표현형이 확인되었다. P^k 항원을 생성하는 4- α -galactosyltransferase 효소는 염색체 22q13.2에 위치한 A4GALT 유전자에 의해

결정되며, *A4GALT* 유전자의 다양한 돌연변이에 의해 p 표현형이 나타나는 것으로 알려져 있다 [41,42]. 두 증례 모두 *A4GALT* 유전자의 염기서열 분석을 통해 p 표현형의 원인으로 알려진 돌연변이를 확인하였다.

-D- 혈액형은 D항원만 표현되고 C, c, E, e 항원은 표현되지 않는 매우 드문 혈액형으로, 해당 혈액형인 사람이 Rh 혈액형군에 속하는 항원에 노출되면 보통의 Rh 표현형을 가진 모든 적혈구에 반응하는 항-Rh17 (Hr₀) 항체를 생성할 수 있다 [28]. 항-Rh17 항체는 HDFN의 원인이 될 수 있는 항체로 국내에도 증례들이 보고되어 있다 [30-33]. Cho 등 [26]이 보고한 증례는 Rh 표현형 검사에서 D항원은 양성이었지만 C, c, E, e 항원은 모두 음성이었다. 항체에 대한 동정은 국외 표준검사실에서 시행되었으며 항-Rh17 항체 외에 항-e 항체, 항-Ce 항체가 동시에 동정되었다. 추가로 본 보고에서는 *RHD* 유전자와 *RHCE* 유전자의 intron 4를 allele-specific PCR법으로 확인하여, 환자 및 환자의 자녀 중 2명에서 *RHCE* 유전자의 결손을 확인하였다.

항-Fy^a 항체는 임상적으로 중요한 항체이며 국내에서도 항-Fy^a 항체에 의한 급성 HTR로 사망한 증례가 보고된 바 있어 [34], 수혈전검사에서 Duffy 항원에 대한 항체가 동정 되는 경우 반드시 Duffy 항원이 음성인 혈액제제를 찾아서 수혈해야 한다. 국내에서는 항-E 항체와 항-Fy^a 항체가 함께 동정된 증례 [34]와 자가항체와 함께 동정된 항-Fy^a 항체 증례 [35]가 보고되었다. 앞서 기술된 다른 고빈도항원에 대한 항체들과는 달리 수혈전검사에서 동정이 어렵지는 않지만, 만일 항-Fy^a 항체가 동정될 경우 적합한 혈액제제를 찾기 어렵다는 점에서 혈액은행 검사실에서 어려움을 겪을 수 있는 항체이다.

그 외에도 고역가, 저결합활성 항체인 항-Ch^a

항체와 항-Bg^a 항체를 가진 증례가 국내학술대회에서 초록으로 보고되었고, 국외 표준검사실을 통하여 항체의 특이성이 확인되었다.

3. 고빈도항원에 대한 항체의 국내 수혈 경험

고빈도항원에 대한 항체를 가진 환자에게 수혈이 필요한 경우 자가 혈액 예치, 희귀혈액 공여자 관리 체계 혹은 희귀혈액 동결보관 체계 이용, 급성 동량 혈액 희석요법(acute normovolemic hemodilution, ANH) 및 수술 중 혈액회수 적용, 최소 부적합 혈액제제 수혈 등의 수혈 전략들을 고려할 수 있다(Fig. 1).

1) 자가 혈액 예치

고빈도항원에 대한 항체가 발견된 수술 예정 환자 [20] 및 골수 조혈모세포 채집술 예정 공여자 [11]에서 수술 전 자가 혈액을 예치한 후, 수술 후 예치된 자가 혈액을 수혈한 경험이 국내에서 보고되었고, 항-Ch^a 항체와 항-Bg^a 항체를 가진 환자에게 재조합에리스로포이에틴을 투여하면서 3회의 자가 혈액 예치를 시행한 후 수술 중 혈액회수를 함께 시행한 경험도 국내 학술대회에서 초록으로 보고되었다. 고빈도항원에 대한 항체로 인해 적합한 동종 혈액을 찾기 어려운 환자의 경우 자가 혈액 예치를 적용할 수 있다. 그러나, 환자가 빈혈 등으로 혈색소 수치가 낮거나 출혈 등 응급 상황인 경우, 혹은 응급 수술이 필요하여 수술을 연기할 수 없는 경우 등 자가 혈액 예치를 시행하기 어려운 경우가 많고, 환자가 자가 혈액 예치 및 가족의 지정 헌혈을 거부하는 경우도 있어 [23], 고빈도항원에 대한 항체를 가진 환자에서 자가 혈액 예치를 항상 적용할 수는 없다.

2) 국내 동결혈액 수혈 경험 및 희귀혈액 공여자 관리 체계

-D- 혈액형 환자에게 동결 보관 중인 자가 혈액을 해동하여 수혈한 경험이 국내에서 보고되었

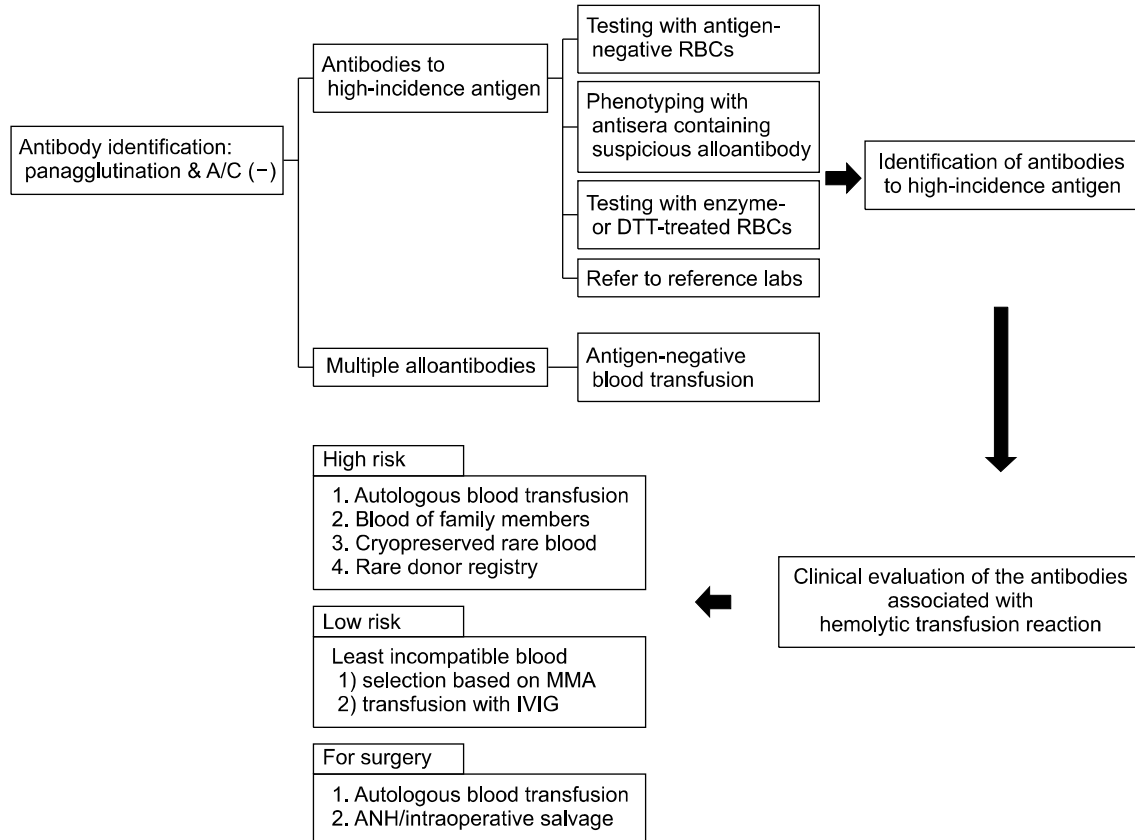


Fig. 1. Overall approaches to patients with antibodies to high-incidence antigens.

Abbreviations: A/C, autocontrol; ANH, acute normovolemic hemodilution; DTT, dithiothreitol; IVIG, intravenous immunoglobulin; MMA, monocyte monolayer assay; RBC, red blood cells.

다[29]. 이외 문헌 보고는 없었으나, -D- 혈액형 환자에게 수혈하기 위해 일본 오사카 혈액원에서 동결 보관 중이었던 -D- 표현형 적혈구제제를 공급받아 국내에서 해동한 후 환자에게 수혈한 사례가 지면을 통해 두 차례(2004년, 2017년) 소개되었다.

현재 대한적십자사에서는 등록헌혈자를 대상으로 혈액형 유전자 검사를 시행하여 Korean Rare Donor Program (KRDP)를 구축하여 운영하

고 있으며, Do^b 음성 44명, Fy^a 음성 31명, Di^b 음성 12명, s 음성 8명의 희귀혈액형 공여자를 확보하였다고 국내 학술대회에서 소개하였다. 하지만, 아직 확보된 희귀혈액형의 종류나 공여자의 수가 부족하고, 적합혈액을 즉시 공급하지 못하는 경우가 많아 국가나 공급혈액원 차원에서 희귀혈액을 동결 보관하고 필요시 공급하는 체계를 구축해야 한다는 의견이 꾸준히 제시되고 있다 [20,21,29,43].

3) 국외 희귀혈액 공여자 및 희귀 혈액관리 체계

WHO에서는 International Rare Donor Program을 운영하여 전세계의 혈액은행에 등록된 희귀혈액 공여자들을 관리하고 있으며 허가 받은 사용자에게 한해서 데이터베이스에 접근할 수 있다. International Society of Blood Transfusion에서는 1985년부터 희귀혈액 공여자에 대한 working party를 운영하고 있으며, 2012년 개최된 32차 학술대회에서 각국의 현황을 공유한 바 있다. 미국, 영국, 캐나다, 프랑스, 일본, 네덜란드 등의 많은 국가에서 국가적으로 희귀혈액 공여자 관리 체계 및 희귀혈액 동결 체계가 각 나라의 상황에 맞게 운영되고 있으며, 독일, 오스트리아, 스위스 3국은 2012년 9월부터 국가 관리 체계를 통합하여 희귀혈액 공여자 데이터베이스 및 희귀혈액 동결 적혈구은행을 관리하고 있다.

4) 급성 동량 혈액 희석요법 또는 수술 중 혈액회수

ANH는 수술 직전에 환자의 혈액을 1~3단위 채혈하여 보관하고 채혈된 혈액량과 동량의 수액 제제를 보충한 후 수술 중 혹은 수술 직후 환자에게 자신의 혈액을 수혈하는 방법이다. 수술 중 혈액회수는 혈액회수기를 통해 수술부위에서 나온 혈액을 회수하여 여과 후 환자에게 수혈하는 방식으로 시행된다. 고빈도항원에 대한 항체를 가진 환자에서 수술이 필요할 경우 ANH 및 수술 중 혈액회수를 적용하면 동종수혈의 필요성을 감소시킬 수 있다. 국내에서도 고빈도항원에 대한 항체가 발견된 환자의 수술을 위해 ANH를 적용한 경험이 보고되었다[27]. 그러나 ANH의 경우 순환 혈액량이 적거나 빈혈이 있는 환자, 허혈성 질환이 있는 환자에서는 적용이 제한된다. 수술 중 혈액회수의 경우 고가의 장비 및 별도의 운용 인력이 필요하며 공기에 노출된 혈액을 사용하기 때문에 패혈증, 공기 색전증, 용혈, 혈소판 감소증, 혈소판 기능부전, 파종성혈관내응고증 등의

합병증이 발생할 수 있다. 또한 위장관 내용물에 의한 수술 부위의 오염이 있을 경우에는 적용하기 어렵다.

5) 최소부적합 혈액제제 수혈

적혈구 항원에 대한 동종항체가 동정될 경우 해당 항원 음성 혈액제제를 찾아 교차시험 후 수혈하는 것이 원칙이다. 국내에서는 항-Fy^a 동종항체에 대해 적혈구제제 177단위를 검사하여 O+, Fy^a 항원 음성 적혈구제제 1단위를 찾아 수혈한 경험[35] 및 임상적 중요성이 거의 없다고 알려진 항-Sd^a 항체를 소변중화반응을 통해 제거한 혈청을 이용하여 적합한 혈액을 찾아 수혈한 경험[24]이 보고되었다. 그러나, 고빈도항원에 대한 항체인 경우 해당 항원 음성인 혈액제제를 찾는 것은 불가능한 경우가 대부분이며, 특히 응급상황인 경우에는 불가피하게 교차시험에서 가장 반응성이 낮은 최소부적합 혈액제제를 수혈하게 되는 경우가 있다. 최소부적합 적혈구제제를 수혈하였으나 HTR이 나타나지 않았거나[9,12,25,26], 수혈 후 발생한 HTR을 보존적 치료를 통해 조절한 경험[22]이 국내에서 보고되었다. 이외에도 항-Cs^a 항체를 가진 환자에서 최소부적합 적혈구제제가 수혈되었으나 HTR이 발생하지 않았던 사례도 국내 학술대회에서 초록으로 보고되었다. 고빈도항원에 대한 항체가 항상 심각한 HTR을 유발하지는 않으며, 중등도 이하의 HTR이 발생한 경우에는 이에 대한 보존적 치료로 조절될 수 있다. 따라서, 해당 항원 음성 혈액제제를 구하기 어려운 경우 항체의 임상적 중요성을 고려하여 임상 의사와의 긴밀한 협조를 통해 최소부적합 혈액제제의 수혈 여부를 결정할 수 있다. 다만, 수혈 후 반드시 용혈의 증거가 없는지 임상 증상과 검사 소견을 주의 깊게 감시해야 할 것이며, 항체의 특이성을 규명한 후에는 항체의 임상적 의의에 따라 혈액 불출에 대한 결정이 이루어져야 할 것이다. 또

한 고빈도항원에 대한 항체가 임상적으로 중요한 다른 동종항체와 공존하는 경우 발견이 어려울 수 있으므로, 한국인에서 발견되는 동종항체 중 가장 흔한 Rh 혈액형군에 대한 항체 생성을 예방하기 위하여 환자의 Rh 표현형에 적합한 혈액제제를 수혈하는 최소한의 노력이 필요하다[8].

항체의 임상적 중요성을 판단하기 위한 검사법으로 단핵구 단층 분석법(monocyte monolayer assay, MMA)이 있다. MMA 검사는 적혈구에 대한 항체의 임상적 의의를 예측하는 데 가장 광범위하게 적용할 수 있는 방법으로, 임상적 중요성을 모르는 고빈도항원에 대한 항체로 인하여 기존의 혈청학적 교차시험으로 적합한 혈액제제를 찾을 수 없는 경우 혈액제제를 선택하는 데 사용할 수 있다[44]. 31명의 동종항체를 가진 환자에서 MMA 검사를 통해 선별된 103 단위의 항원 양성 혈액제제를 수혈부작용 없이 수혈하였다는 보고도 있다[45].

이외에도 최소부적합 혈액제제 수혈시 정주면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 함께 시행하여 HTR 없이 수혈하였다는 보고도 있다[46,47]. 그러나, 이에 대한 보고가 충분하지 않고 IVIG의 최적용량(optimal dose)이 아직 정립되지 않았으므로 적용 여부를 신중하게 고려해야 한다[46].

결론

국내 대다수의 혈액은행 검사실에서는 고빈도항원에 대한 항체가 의심되는 경우, 항체의 특이성을 직접 확인하는 것이 매우 어렵다. 실제로 국내에서 발견된 증례의 대부분이 항체 특이성 동정을 국외 표준검사실에 의뢰한 것으로 보고되었다. 그러나, 외국의 검사기관에 의뢰할 경우 결과를 회신 받기까지 많은 시간이 소요되기 때문에

실제로 문제를 해결하는 데에는 도움이 되지 않는 경우가 많다. 따라서, 국내 수혈의학 전문가들의 협력으로 고빈도항원에 대한 항체가 의심되는 경우 신속하게 항체 특이성을 확인할 수 있는 국내 표준검사실이 마련되어야 할 것이며, 희귀혈액형 공여자의 데이터베이스 구축과 함께 희귀혈액 동결보관 및 공급체계를 통하여 실제로 환자에게 도움을 줄 수 있는 방안이 모색되어야 한다.

요약

수혈전검사로 시행한 비예기항체 선별 및 동정검사서 모든 검사용 혈구에 범응집반응을 보이면서 자가대조검사에서 음성일 경우, 고빈도항원에 대한 항체의 가능성을 반드시 고려해야 한다. 고빈도항원에 대한 항체가 의심되는 경우 대부분의 국내 의료기관에서는 외국의 표준검사실을 통해 항체 특이성을 확인하고 있다. 적혈구 항원에 대한 항체를 가진 환자에서 수혈이 필요한 경우, 용혈성 수혈반응을 예방하기 위하여 해당 항원이 음성인 혈액제제를 수혈해야 한다. 그러나 고빈도항원에 대한 항체의 경우, 해당 고빈도항원이 없는 적합 혈액을 찾는 것은 매우 어렵다. 해당 항원 음성인 적합 혈액을 찾지 못한 경우에는 자가 혈액 예치, 동결보관된 희귀혈액 공급 또는 최소부적합 혈액제제의 수혈을 고려할 수 있으며, 수술이 예정되어 있는 경우에는 급성 동량 혈액 회석요법 또는 수술 중 혈액회수도 고려해 볼 수 있다. 향후 고빈도항원에 대한 항체의 특이성을 신속하게 확인할 수 있는 국내 표준검사실이 마련되어야 할 것이며, 희귀혈액형 공여자 명단 확보와 함께 희귀혈액 동결보관 및 공급체계를 구축하는 방안이 모색되어야 한다. 본 종설에서는 국내에서 발견된 고빈도항원에 대한 항체들의 특성 및 환자들에게 적용된 수혈 경험들을 문

헌을 토대로 소개하였다.

References

1. Lomas-Francis C. Clinical significance of antibodies to antigens in the International Society of Blood Transfusion collections, 700 series of low-incidence antigens, and 901 series of high-incidence antigens. *Immunohematology* 2018;34:39-45
2. Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. *Transfusion* 2003;43:1563-6
3. Velliquette RW, Aeschlimann J, Kirkegaard J, Shakarian G, Lomas-Francis C, Westhoff CM. Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion* 2019;59:730-7
4. Yun SG, Ryeu BJ, Kim YK, Yang JH, Lee KN, Lim CS. An experience with unexpected antibody screening tests using a panel that included dia cells in Koreans. *Korean J Blood Transfus* 2009;20:220-6
5. Figueroa D. The Diego blood group system: a review. *Immunohematology* 2013;29:73-81
6. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM. Technical manual. 19th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2017:369
7. 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
8. Shin DW, Kim H, Chung Y, Kim JN, Hong YJ, Park KU, et al. Establishment and utilization of a transfusion recipient registry in Korea: estimating the frequencies of specific antigen-negative blood units. *Am J Clin Pathol* 2018;150:154-61
9. Kim TY, Hong YJ, Kim H, Park KU, Han KS. A case of anti-JMH antibody with high-titer, low-avidity characteristics: the first case in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2017;28:155-62
10. Jeon YL, Park TS, Cho SY, Oh SH, Kim MH, Kang SY, et al. The first Korean case report of anti-Gerbich. *Ann Lab Med* 2012;32:442-4
11. Choi SJ, Lee E, Kim S, Lyu CJ, Kim HO. Identification of anti-Gerbich antibody in an emirati marrow hematopoietic progenitor cell donor with Fy(a-b-) phenotype. *Yonsei Med J* 2018;59:1253-6
12. Chung HJ, Lim JH, Park HJ, Kwon SW. Transfusion of Jra-positive red blood cells to a Jr^a-negative patient with anti-Jra. *Korean J Blood Transfus* 2007;18:111-5
13. Kim H, Park MJ, Sung TJ, Choi JS, Hyun J, Park KU, et al. Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jr^a alloimmunization in a twin pregnancy: the first case report in Korea. *Korean J Lab Med* 2010;30:511-5
14. Kim MS, Kim JS, Park H, Chung Y, Kim H, Ko DH, et al. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-Jr^a antibody: a case report and literature review. *Transfus Apher Sci* 2019. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.029. [In press]
15. Kim HK, Park Q, Nahm CH, Kwon OH, Park YW. A case report of anti-Jr^a in pregnant woman. *Korean J Blood Transfus* 1995;6:185-8
16. Kim HC, Kang MJ, Chae JH, Shim WS, Nahm CH, Han KS. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b antibody. *Korean J Blood Transfus* 1994;5:151-7
17. Park MH, Son JA, Go JW, Kim JY, Ahn DH, Kim DA. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b antibody. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:268-71
18. Oh EJ, Jekarl DW, Jang HS, Park HI, Park YJ, Choi HA, et al. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b treated with phototherapy and intravenous immunoglobulin. *Ann*

- Clin Lab Sci 2008;38:80-2
19. 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^b identified on prescreening test during pregnancy. Korean J Blood Transfus 2010;21:165-70
 20. 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
 21. Lee MY, Park TS, Oh SH, Kim S, Kim HO. Two clinical cases of anti-Di^b with Di(a+b-) phenotypes: practical need for rare blood donor registry program in Korea. Lab Med Online 2017;7:79-82
 22. Kang MG, Lim YA, Lee KM. A hemolytic transfusion reaction due to anti-Ku antibody in a patient with Knull phenotype: the first case in Korea. Korean J Lab Med 2009;29:238-42
 23. Shim H, Park HJ, Lee CS, Kwon SW. Anti-Ok^a antibody: the first case report in Korea. Korean J Blood Transfus 2010;21:171-4
 24. Yun SG, Kim JS, Yang JH, Yoon SY, Lee CK, Lim CS, et al. A case of anti-Sda proven by urine neutralization test. Lab Med Online 2011; 1:64-6
 25. Yoon S, Lim YA. A case of anti-Yk^a antibody as an high-titer, low-avidity antibody: the first case in Korea. Korean J Blood Transfus 2008; 19:57-62
 26. Cho EJ, Yang HJ, Seo SW, Kwon SW. The first case of anti-f(ce) and anti-Cs^a antibodies in Korea. Korean J Blood Transfus 2014;25:160-4
 27. Ha C, Choi S, Yu H, Chun S, Kim KH, Lee JH, et al. First case in Korea of a patient with anti-PP1Pk antibodies: successful blood management via acute normovolemic hemodilution. Ann Lab Med 2019;39:602-5
 28. Yun JW, Kang ES, Ki CS, Koh KC, Kim DW. Sensitization to multiple rh antigens by transfusion of random donor platelet concentrates in a -D- phenotype patient. Ann Lab Med 2012;32: 429-32
 29. Cho EH, Chun S, Seo JY, Kang ES, Cho D, Kim DW. A system for cryopreservation of rare red blood cell units; right time to start. Korean J Blood Transfus 2015;26:323-5
 30. Kim HC, Joo KW, Hahn KS, Shim WS, Yoon MS, Han BY, et al. A family with -D- phenotype associated with fatal hemolytic disease of the newborn. Korean J Blood Transfus 1995;6: 201-6
 31. Han KS, Kim HC, Han KS, Shim WS. A case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with-D-/-D-phenotype. Am J Perinatol 1997; 14:495-7
 32. Hwang JY, Suh IB, Shim JY, Cho JS, Lee DH. A case of fetal hydrops associated with maternal -D-/-D- phenotype. Korean J Obstet Gynecol 2006;49:1378-82
 33. Um TH, Cho CR, Whang JH, Whang DH, Yoon MS, Han KS. A case of D--/D-- phenotype associated with moderate hemolytic disease of the newborn. Korean J Blood Transfus 2007; 18:61-5
 34. Kim KH, Han JY, Kim JM, Park KH, Han KS. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to anti-E+Fya. Korean J Lab Med 2003;23:57-9
 35. Choi SJ, Nah H, Kim Y, Kim S, Kim HO. Case of acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Fy^a alloantibody in a patient with autoimmune hemolytic anemia. Korean J Blood Transfus 2018;29:320-7
 36. Geisland J, Corgan M, Hillard B. An example of anti-JMH with characteristics of a clinically significant antibody. Immunohematology 1990; 6:9-11
 37. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM. Technical manual. 19th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2017:338-9

38. Renton PH, Howell P, Ikin EW, Giles CM, Goldsmith KLG. Anti-Sd^a, a new blood group antibody. *Vox Sang* 1967;13:493-501
39. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM. Technical Manual. 19th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2017:344
40. Moulds MK. Serological investigation and clinical significance of high-titer, low-avidity (HTLA) antibodies. *Am J Med Technol* 1981;47:789-95
41. Steffensen R, Carlier K, Wiels J, Lavery SB, Stroud M, Cedergren B, et al. Cloning and expression of the histo-blood group Pk UDP-galactose: Gal β 4Glc β 1-cer α 1, 4-galactosyltransferase. Molecular genetic basis of the p phenotype. *J Biol Chem* 2000;275:16723-9
42. Hellberg A, Schmidt-Melbye AC, Reid ME, Olsson ML. Expression of a novel missense mutation found in the A4GALT gene of Amish individuals with the p phenotype. *Transfusion* 2008; 48:479-87
43. Kim J, Choi KY, Youn KW, Kim Y, Min HK, Kim HO. Requirement of establishment of frozen blood storage system for management of rare blood supply and strategic national stockpile. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:3-17
44. Tong TN, Cen S, Branch DR. The monocyte monolayer assay: past, present and future. *Transfus Med Rev* 2019;33:24-8
45. Noumsi GT, Billingsley KL, Moulds JM. Successful transfusion of antigen positive blood to alloimmunised patients using a monocyte monolayer assay. *Transfus Med* 2015;25:92-100
46. Win N, Needs M, Thornton N, Webster R, Chang C. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Transfusion* 2018;58:1626-30
47. Win N, Almusawy M, Fitzgerald L, Hannah G, Bullock T. Prevention of hemolytic transfusion reactions with intravenous immunoglobulin prophylaxis in U- patients with anti-U. *Transfusion* 2019;59:1916-20