

## 농축혈소판제제 다회 수혈환자에서의 혈소판수혈불응증 발생빈도와 동종면역 양상

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 성균관대학교 의과대학 임상병리학과교실<sup>3</sup>

용동은<sup>1</sup> · 김현욱<sup>1</sup> · 김현숙<sup>1</sup> · 민유홍<sup>2</sup> · 송경순<sup>1</sup> · 양윤선<sup>3</sup>

### The Frequency and Characteristics of the Platelet Refractoriness and Alloimmunization in Platelet Concentrate Multiple-Transfused Thrombocytopenic Patients

Dong Eun Yong, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Ok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyun-Suk Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Yoo Hong Min, M.D.<sup>2</sup>, Kyung Soon Song, M.D.<sup>1</sup> and Yoon Sun Yang, M.D.<sup>3</sup>

*Departments of Clinical Pathology<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>,  
Yonsei University, College of Medicine,  
Department of Clinical Pathology<sup>3</sup>, Sungkyunkwan University,  
College of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

**Background :** Understanding the cause for platelet refractoriness in a given patient is the critical step in determining the strategy for optimum management. The aim of this study was to establish the causes and frequency of platelet refractoriness as well as the incidence of anti-HLA antibodies and anti-platelet specific antibodies in multiple transfused thrombocytopenic patients.

**Methods :** Our study was based on 58 patients requiring platelet transfusions on at least three consecutive occasions from September 1997 to December 1997 in our hospital. The platelet refractoriness was defined as 18-24 hour post-transfusion corrected count increment (CCI) of less than 5,000. Enzyme immunosorbent assay (EIA), panel reactive antibody test (PRA) and Modified antigen capture ELISA (MACE) were applied for the detection of alloimmunization.

**Results :** Thirty-nine patients had episodes of refractoriness (67%). In 39 patients, poor response was seen in 38 patients (97%) with presence of non-immune factors known to be associated with platelet refractoriness. The total rate of alloimmunization was 31%, accounting for fourteen patients (24%) who had HLA antibodies, and four patients (7%) who had platelet specific antibodies. No patient had platelet-specific antibodies in addition to HLA antibodies. From our results, alloimmunization has shown a statistically meaningful relationship with CCI and the use of leukoreduction filtered blood components.

**Conclusion :** Our data suggest that immune mechanisms are not the predominant cause of platelet refractoriness and HLA antibodies are produced separately with platelet-specific antibodies, as well as more frequently in alloimmunization.

**Key Words :** Platelet transfusion, Platelet refractoriness, Alloimmunization, Anti-HLA antibodies, Platelet-specific antibodies

접수 : 1998년 9월 22일, 승인 : 1998년 12월 5일

책임저자 : 용동은, 서울시 서대문구 신촌동 34 연세대학교부속 세브란스병원 임상병리과

Tel : 02)361-6495, Fax : 02)364-1583

## 서 론

## 재료 및 방법

악성 종양과 여러 혈액질환에서 있어서 집중치료가 시행됨에 따라 혈소판 감소증이 자주 발생하고 출혈의 예방 혹은 치료 목적으로서 혈소판 제제의 사용이 급격히 증가하고 있다. 그러나 여러번 반복하여 농축혈소판제제를 수혈하면 예상한 만큼 말초 혈소판수가 증가하지 않는 혈소판수혈불응증이 초래될 수 있는데 이러한 혈소판수혈불응증은 다회 혈소판 수혈환자에서 20~60%까지 발생하는 것으로 보고되고 있다.<sup>1, 2)</sup>

이런 혈소판수혈불응증은 1980년 초반이전에는 그 원인의 약 80%가 항HLA항체형성에 의한 동종면역때문인 것으로 보고되었으나 1980년대 중반이후에는 발열, 출혈, 비종대, 감염, 패혈증, amphotericin B, vancomycin, ciprofloxacin과 같은 약제, 범발성혈관내응고증 등의 비면역적 원인의 비중이 점차 증가하고 있다.<sup>3)</sup> 이는 혈소판수혈시 사용하는 백혈구제거 필터의 영향으로 생각할 수 있겠으나 비면역적 원인들의 조절이 혈소판수혈불응증의 예방에 더욱 중요해졌다는 점을 시사하기도 한다.<sup>4)</sup> 이러한 동종면역 현상은 주로 혈소판수혈시 혼입되는 림프구의 HLA class I 및 class II 항원에 의해 항HLA항체가 형성되어 나타나는 현상이며 드물게는 혈소판특이항체도 그 원인인 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

일단 환자에서 혈소판수혈불응증이 발생되면 환자 치료에 많은 어려움이 따르며 이에 대한 정확한 진단은 치료의 기본방향을 설정하는데 중요하다. 국내에서도 혈소판 감소증과 항혈소판항체에 연관된 많은 연구 보고가 있었으나<sup>6-8)</sup> 혈소판수혈불응증에 대한 환자의 임상인자와 동종면역의 영향, 그리고 동종면역에 있어서 항HLA항체 및 혈소판특이항체의 생성빈도와 성상에 대한 연구는 드물다.

본 연구에서는 여러번 농축혈소판제제를 수혈받고 혈소판수혈불응증이 발생한 환자를 대상으로 기존질환, 발열, 패혈증 등 임상인자와 연관하여 항HLA항체 및 혈소판특이항체의 발현 빈도를 조사하였으며 아울러 우리나라에서의 혈소판수혈불응증의 동종면역 양상을 분석하고자 하였다.

### 1. 대상군

1997년 9월부터 1997년 12월까지 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에서 재원 기간중 3회 이상 농축혈소판제제를 수혈받은 환자 58명을 대상으로 조사하였다. 이중 혈소판수혈불응증은 39명에서 발생하였고 혈소판수혈불응증이 발생하지 않은 19명을 대조군으로 정하였다.

### 2. 수혈전후의 환자상태 평가

환자 인자로서 진단, 체중, 신장, 수혈 전후 말초 혈액 혈소판수치의 변화를 조사하였다. 임상인자는 발열(>38°C), 패혈증, 비종대, 출혈, 범발성혈관내응고증후군, 항생제(amphotericin B, vancomycin, ciprofloxacin), 입원기간 중 항암화학요법 시행 유무를 조사하였고 이들을 각각 1점으로 점수화하여 그 합으로 동반 임상인자의 다소를 측정하였다. 혈액은행 인자는 ABO적합 혈소판 수혈여부, 혈소판수혈반응성(Corrected Count Increment), 항혈소판항체(혈소판 특이항체 및 항HLA항체유무와 동정), 백혈구제거 필터 사용여부 및 혈소판수혈 단위를 조사하였다(Table 1).

### 3. 혈소판수혈반응성

혈소판수혈에 대한 반응성은 수혈 18~24 시간후 측정된 말초 혈소판수치로 혈소판수혈반응성(Corrected count increment : 이하 CCI로 약함)을 계산하여 판단하였다.

$$CCI = \frac{(Posttransfusion PLT \text{ count}/\mu L - \text{pretransfusion PLT count}/\mu L) \times BSA(m^2)}{\text{No. of platelets transfused} (\times 10^{11})}$$

PLT : platelet, BSA : body surface area

수혈 18~24시간 후 CCI가  $\geq 5,000$ 이면 적절한 혈소판수혈반응을 보이는 것으로 판단하고 이보다 낮으면 혈소판수혈불응증으로 판단하였다.<sup>9)</sup> 혈소판수치는 Technicon H\*3(Technicon Inc, Tarrytown, NY, U.S.A.)을 사용하여 측정하였다. 혈소판농축액 1 unit의 혈소판수는 국내 혈소판농축액의 평균인  $5 \times 10^{10}$ /unit으로 계산하였다.

**Table 1. Clinical and laboratory factors evaluated**

Patient Factor	Clinical Factor	Blood Bank Factor
Clinical diagnosis	Fever (>38°C)	ABO matched Tf
Weight	Sepsis	CCI
Height	Splenomegaly	Alloimmunization
Pre-transfusion PLT count	Bleeding	Anti-HLA Ab
Post-transfusion PLT count	DIC	Anti-PLT specific Ab
	Antibiotics	Leukoreduction Filtered PLT Tf
	Amphotericin B	Units of PC
	Vancomycin	
	Ciprofloxacin	
	Chemotherapy	

Abbreviations: Tf, transfusion; CCI, corrected count increment; Ab, antibody; PLT, platelet; DIC, disseminated intravascular coagulation; PC, platelet concentrates

**4. 혈소판특이항체의 검출**

혈소판특이항체의 검출은 변형항원포획 효소면역법(Modified antigen capture ELISA: 이하 MACE로 약함)으로 검사하였다. MACE는 김현옥 등<sup>7)</sup>의 방법으로 시행하였다.

**5. 항HLA항체 선별검사 및 동정**

혈소판수혈불응증을 보이는 환자로부터 채혈된지 3일 이내의 냉장보관 혈청을 QuickScreen TM(GTI, Brookfield, WI, USA)를 사용하여 효소면역법으로 항HLA항체 선별검사를 시행하였다.

항HLA항체 선별검사서 양성인 경우 림프구판넬(Lymphocyte panel)을 이용하여 림프구독성검사(Panl reactive antibody test, 이하 PRA로 약함)를 실시하여 HLA항체를 동정하였다. 림프구판넬의 제조 및 PRA 시행 과정은 김대원 등<sup>10)</sup>의 방법과 동일하였다.

**6. 통계처리**

SPSS 7.5 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 사용하였다. 두 요인간의 상관관계는 단순 상관분석중 Pearson Chi Square test, 비모수 검정 중 Mann-Whitney U Test를 시행하여 분석하였다.

**결 과**

3회 이상 농축혈소판제제를 수혈받은 환자 58명 중 39명(67%)에서 혈소판수혈불응증이 발생하였고

혈소판수혈불응증이 발생하지 않은 환자는 19명(33%)이었다. 전체 58명중 혈액학적 기존질환을 가진 환자는 32명(55%)이었다(Table 2). 혈소판수혈불응증이 발생한 환자 39명중 22명(56%)에서는 비면역적인 요인(발열, 패혈증, 범발성혈관내응고증후군, 비종대, 항생제사용, 항암화학요법)이 혈소판수혈불응증의 원인이었으며 비면역적인 요인과 항HLA항체 혹은 혈소판특이항체가 동반되어 나타난 경우가 15명(38%)이었다(Table 3). 비면역적 요인없이 혈소판수혈불응증을 보인 환자는 2명이었으며 이들중 1명(3%)에서는 항HLA항체가, 또 다른 1명(3%)에서는 혈소판특이항체가 동정되었다(Table 3). 전체환자중 총 18명(31%)에서 항혈소판항체가 검출되었는데 항HLA항체가 14명(24%)에서 검출되었으며, 혈소판특이항체가 4명(7%)에서 검출되었다(Table 4). 항HLA항체가 검출되었는데도 혈소판수혈불응증을 보이지 않았던 환자는 1명이었다. 항HLA항체 선별검사서 양성인 14명의 혈청에서 림프구판넬을 이용하여 동정된 항HLA항체는 anti-HLA A2가 2명, anti-HLA A30과 A31, anti-HLA A24와 B51, anti-HLA A3가 각각 1명씩 동정되었고 PRA%가 높아 그 성상을 규명할 수 없었던 경우가 4례 있었으며 5검체는 음성이었다. 혈소판특이항체는 4명에서 검출되었는데 3명은 혈소판당단백 IIb/IIIa에 대한 항체가 동정되었으며 1명은 혈소판당단백 IIb/IIIa와 Ib/IX에 대한 항체가 동정되었고 항HLA항체와 혈소판특이항체가 동일한 환자에서 동시에 검출된 경우는 없었다(Table 4).

혈소판수혈불응증이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 통해 비교한 결과 혈소판수혈불응증 환자군에

Table 2. Diagnoses of the patients

Diagnosis	No. of patient		Total (%)
	With platelet refractoriness (%)	Without platelet refractoriness (%)	
Hematologic disorders			32 ( 55)
Acute myelogenous leukemia	10	3	13
Chronic myelogenous leukemia	2	1	3
Acute lymphoblastic leukemia		3	3
Lymphoma	3		3
Aplastic anemia	2		3
MDS	2	1	3
Multiple myeloma	2	1	2
ITP	1		2
Non-hematologic malignacy			14 ( 24)
Gastric Ca. with bone Mets.		1	3
Cervix Ca.	2		3
Hepatoma with UGI bleeding	1		3
Breast Ca.	1	3	2
Colon Ca. with bone Mets.		1	1
Other solid tumor*	2	2	2
Others		1	12 ( 21)
ARF, septic shock	2	1	2
SLE with pulmonary hemorrhage	1		2
L/C with UGI bleeding	2	1	2
ESRD, septic shock	1		1
Miscellany <sup>†</sup>	5		5
Total	39 (67)	19 (33)	58 (100)

\* Mesenchymal chondrosarcoma with bone metastasis, Synovial sarcoma with bone metastasis

<sup>†</sup> Refractory anemia, Subacute necrotizing lymphadenitis, EBV associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, DM cellulitis with sepsis, Congenital heart disease with operation

Abbreviations : Ca., cancer; SLE, systemic lupus erythematosus; L/C, liver cirrhosis; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; MDS, myelodysplastic syndrome; Mets., metastasis; UGI, upper gastrointestinal; ESRD, end stage renal disease; ARF, acute renal failure

Table 3. Characteristics in platelet refractoriness

Cause of platelet refractoriness	Number (%)
Clinical factors only	22 ( 56)
Clinical factors + Alloimmunization	15 ( 38)
Clinical factors + Anti-HLA antibody	12
Clinical factors + Platelet specific antibody	3
Alloimmunization only	2 ( 6)
Anti-HLA antibody only	1
Platelet specific antibody only	1
Total	39 ( 100)

서 통계적으로 유의하게 항혈소판항체가 자주 검출되었다( $P < 0.05$ ). 또 각각의 임상적인 요인(Table 1)에

1점씩을 주었을 때 그 합은 혈소판수혈반응성(CCI)과 역상관관계 경향을 나타내었다(Pearsons correlation coefficient=-0.21). 각각의 임상요인들과 혈소판수혈반응성사이에는 통계적으로 유의한 관계를 관찰할 수 없었다(Mann-Whitney *U* Test). 백혈구제거농축혈소판을 투여하던 환자군에서 항HLA항체생성이 통계적으로 유의하게 적은 것을 알 수 있었다(Pearson Chi square test,  $P < 0.05$ ).

## 고 찰

혈소판수혈불응증을 보이는 환자에게 HLA항원형이 동일한 특정인으로부터 채혈한 혈소판농축액을 수혈하는 경우에 효과가 있었다는 Yankee 등<sup>11)</sup>의 보

Table 4. Laboratory data in 18 patients with alloimmunization

No.	Diagnosis	HLA Ab screening*	HLA Ab Id. <sup>†</sup>	PRA %	Platelet specific antigen		Refractoriness	Clinical Factors
					GP Ib/IX	GP IIb/IIIa		
1	Hepatoma	P	Unid	92	-	-	P	P
2	ITP	P	Unid	69	-	-	P	P
3	Cervix Ca.	P	Unid	67	-	-	N	P
4	Synovial Sa. Bone Mets.	P	Unid	100	-	-	P	P
5	CML	P	A30, A31	19	-	-	P	P
6	Breast Ca.	P	A3	14	-	-	P	P
7	ESRD	P	A24, B51	56	-	-	P	P
8	SLE	P	A2	75	-	-	P	N
9	Lymphoma	P	A2	42	-	-	P	P
10	AML	P	-	0	-	-	P	P
11	DM	P	-	0	-	-	P	P
12	Cervix Ca.	P	-	0	-	-	P	P
13	L/C, UGI bleeding	P	-	0	-	-	P	P
14	ARF	P	-	0	-	-	P	P
15	AML	N	NT	NT	+	+	P	P
16	AA	N	NT	NT	-	+	P	P
17	Mes.Chond.	N	NT	NT	-	+	P	P
18	AML	N	NT	NT	-	+	P	P

Abbreviations : P, positive; N, negative; No, number; NT, not tested; Id., identification; Ab, antibody; PRA, Panel reactive antibody test; GP, glycoprotein; Unid, unidentified; DM, Diabetes Mellitus; ITP, idiopathic thrombocytopenia purpura; Ca., carcinoma; Sa., sarcoma; AA, aplastic anemia; Mes. Chond., mesenteric chondrosarcoma; ESRD, end stage renal disease; Mets, metastasis; CML, chronic myelogenous leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; UGI, upper gastrointestinal; SLE, systemic lupus erythematosus; L/C, liver cirrhosis; ARF, acute renal failure \*ELISA (QuickScreen TM), † Panel reactive antibody test

고가 있는 후 1980년대 초반까지 항HLA항체가 혈소판수혈불응증의 가장 중요한 원인으로 간주되었다. 그러나 이와같은 HLA항원에 대한 혈소판 동종면역 현상은 수혈된 혈소판으로 인해 발생하는 것이 아니고 혈소판을 수혈할 때 동시에 혼입되는 백혈구의 HLA class II 항원 때문임이 밝혀지면서<sup>12)</sup> 혈소판수혈불응증을 예방하기 위하여 백혈구제거 혈소판이나 자외선조사 혈소판 및 백혈구의 혼입이 적은 혈소판 분반농축액으로 수혈하는 것이 권장되었다.<sup>13)</sup> 그러나 최근 백혈구제거 필터의 사용이 증가하면서 동종면역의 빈도가 감소하게 되었고 발열, 패혈증, 범발성 혈관내고응후군, 비장종대, 항생제 사용, 항암화학요법 시행 등의 비면역적 인자의 중요성이 더욱 강조되면서 혈소판수혈불응증의 원인으로 면역적 원인이 실제보다 강조되고 있다는 비판도 제기되고 있다.

혈소판 수혈로 인한 동종면역반응은 수혈후 2주에

서 8주 사이에 발생하는 것으로 보고되고 있어<sup>14)</sup> 2주전에 발생하는 혈소판수혈불응증은 비면역적 원인에 의한 것임을 시사한다.<sup>4)</sup> 또한 수혈받은 총 농축혈소판 단위와 동종면역반응은 직접적인 관계가 있음을 보고한 이도 있으나<sup>14)</sup> 이는 총 투여 기간과 투여 단위와 비례관계가 있기 때문이라는 것이 밝혀졌고 이 두 인자간에는 관련은 없는 것으로 보고되었다.<sup>15)</sup> 본 연구에서는 혈소판수혈불응증의 판단으로 수혈 1시간후 CCI 대신 18~24시간후 CCI를 사용하였는데<sup>9)</sup> 이는 항HLA항체와 혈소판특이항체, 그리고 임상인자를 동시에 조사하여 그 연관성을 관찰하고 임상에서의 진료현실에 더 적합하였기 때문이었다.

본 연구 결과 다회 혈소판 수혈환자 58명중 67%인 39명에서 CCI에 의해 혈소판수혈불응증으로 판단되었으며 이들중 56%인 22명에서 비면역적인 인자가 혈소판수혈불응증의 유일한 원인이었다고 항혈소판항체가 동정된 18명중 15명이 비면역적인 요인을

동반하고 있어 혈소판수혈불응증을 보이는 환자 중 95%가 비면역적인 요인을 동반하고 있어 한국에서도 비면역적 인자에 의한 혈소판수혈불응증이 면역적 요인보다 빈발함을 알 수 있었고 이는 김지명 등<sup>16)</sup>의 보고와도 일치하는 소견이었다. 또한 본 연구결과 항HLA항체가 단독으로는 CCI에 대하여 통계적으로 가장 영향력 있는 인자였고, 임상적인 요인의 많고 적음과 혈소판수혈반응성은 단순상관분석상 약간의 음의 상관성을 보였지만 그 외 다른 각각의 임상요인과 혈소판수혈불응증 간에 통계적으로 유의한 관계는 없었다. 이는 항HLA항체외에도 비장종대, 감염, 발열의 순서로 혈소판수혈불응증에 영향력이 있다는 Alcorta 등<sup>4)</sup>의 보고나 amphotericin B, vancomycin, ciprofloxacin 등의 약제가 CCI를 감소시킨다는 Bock 등<sup>17)</sup>의 보고와는 부분적으로 일치하지 않는 결과였다. 이는 Alcorta 등<sup>4)</sup>은 골수기능부진으로 혈소판 감소가 예상되는 환자군을 대상으로 백혈구제거 필터를 사용하지 않은 농축혈소판 제제를 수혈하여 임상적 인자와 CCI의 관계를 추적 관찰한 반면, 본 연구에서는 기존 질환에 관계없이 조사기간 중 총 3회 이상 농축 혈소판을 투여받은 환자를 대상으로 삼았고 이때 투여받은 농축혈소판 제제는 백혈구제거 필터의 사용 유무에 관계없이 모두 포함시켰기 때문에 단일 임상인자의 영향력이 상대적으로 약하게 나타난 것으로 해석하였다. 또한 백혈구제거 농축혈소판을 투여한 경우 항HLA항체생성이 통계적으로 유의하게 적게 검출되었다. 이는 Fisher 등<sup>18)</sup>이나 Petranji 등<sup>19)</sup>의 백혈구제거 농축혈소판 투여가 혈소판수혈불응증의 예방에 도움이 된다는 보고와 일치하였고 국내에서도 혈소판수혈시 혈소판불응증의 예방을 위해 백혈구제거 농축혈소판을 수혈해야 하는 타당성을 뒷받침 할 수 있는 자료라 생각된다.

혈소판제제의 수혈시 ABO혈액형이 다른 혈소판을 수혈하는 경우 이로 인한 기타 동종면역반응도 함께 활성화되는 것으로 보고되고 있어<sup>20)</sup> 수혈자와 ABO 혈액형을 일치시키는 것이 동종면역을 감소시킬 수 있는 중요한 혈액은행 인자로 받아들여지고 있으나 본 병원에서는 대상군 모두 ABO 혈액형이 동일한 농축혈소판제제를 투여하였기에 이들의 영향은 없는 것으로 간주하였다.

한국인에서 15%이상으로 흔히 나타나는 HLA-A, B, C 항원은 A2, A24, A26, B44, B51, Bw62, B35,

Cw1, Cw3, BfS, C4A\*3, C2C, C4A\*4, C4B\*1과 C4B\*2이며, A23, A25, B18, Bw42, Bw47과 B21은 전혀 관찰되지 않는다는 보고가 있다.<sup>21)</sup> 이는 가장 흔한 HLA class I 항원은 A2, A24, A33, A11, A26, A31, B62, B51, B44, B54, B61, B35, B58, B60, Cw3, Cw1, Cw4, Cw7이라는 Kim 등<sup>22)</sup>의 보고와도 일치한다. 본 연구에서 동정된 항-HLA항체는 HLA A2, A24, A30, A33, B51항원에 대한 항체로서 모두 국내에서 자주 발견되는 항원에 대한 항체였으며, 한국인에서 관찰할 수 없는 항원에 대하여 반응하는 항체는 없었다. 그러나 항체 동정과정에서 PRA%가 높아 그 성상을 규명할 수 없었던 환자가 4명(44%) 있었는데, 이는 혈소판수혈불응증 환자의 경우에는 약 반에서 HLA적합 혈소판을 찾기가 어려울 것으로 생각되는 결과였으며 그 대안으로 혈소판교차시험이나 HLA제거 혈소판제제의 수혈<sup>23)</sup>을 생각해 볼 수 있겠다.

항혈소판항체는 항HLA항체와 혈소판특이항체의 두 종류가 있다. 이를 검출하기 위한 방법으로 국내에서는 혈소판부유면역형광법(platelet suspension immunofluorescence test, PSIFT), 유세포분석기를 이용한 면역형광법,<sup>7)</sup> 효소면역법,<sup>24)</sup> 혼합수동혈구응집법 등<sup>25)</sup>이 사용되고 있다. 그러나 위에서 열거한 방법들은 항HLA항체와 혈소판특이항체를 동시에 검출하는 방법이므로 이를 감별하기 위해서는 HLA항체 검사에는 미세립프구독성법(microlymphocytotoxicity test), 혈소판특이항체의 검출에는 MACE 방법이나 혈소판의 HLA class I 항원을 제거하는 chloroquine 처리법<sup>26)</sup>과 citric acid 처리법 등<sup>27)</sup>이 가장 많이 이용되고 있다. 그러나 각 검사간에 다양한 민감도와 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 국내에 처음으로 소개된 효소면역법을 이용한 QuickScreen TM이라는 상품화된 키트를 사용하여 항HLA항체의 선별검사를 시행하였는데 이 키트는 PRA의 36명 donor보다 많은 600명 donor pool로부터 정제된 HLA항원으로 제조된 것으로 검사상 좋은 재현성을 보였으며 검사방법이 일반 효소면역법 검사와 동일하여 항-HLA 항체 선별검사로서 장점을 가지고 있다고 보고되었다.<sup>28)</sup> 그러나 본 연구에서 항HLA항체 선별검사서 양성인 14검체 중 5검체(35.7%)가 PRA에서 음성이었는데 이는 PRA는 미세립프구 독성법(microlymphocytotoxicity test)으로

시행하는 검사이므로 보체 의존적이고 임상적으로 중요하지 않은 낮은 농도의 IgM도 검출하는 단점이 있는 반면, QuickScreen™ kit가 제공하는 anti-IgG/A/M conjugate는 세포독성 IgM 항체나 좁은 HLA특이성을 가진 항체를 검출하지 못할 수도 있다는 두 검사방법간의 원리의 차이에 따른 불일치로 해석하였다.<sup>28)</sup> 따라서 혈소판수혈불응증의 원인이 되는 중요한 동종면역항체를 모두 검출하기 위하여 임상인자와 함께 여러 검사방법의 결과를 함께 조사하는 것이 좋을 것으로 생각되었다.

본 연구에서는 혈소판동종면역이 있는 18환자에서 항HLA항체 양성은 14명(78%), 혈소판특이 항체는 4명(22%)에서 검출되었으며 한 환자에서 두 항체가 동시에 발견된 경우는 없어 두 항체가 상호 독립적으로 발생하였다. 이는 수혈에 의한 동종면역반응이 생길 경우 항HLA항체가 혈소판특이항체보다 빈번하게 생성된다는 Dutcher 등<sup>30)</sup>의 보고와 항HLA항체가 66.7%에서, 혈소판특이항체가 33.3%에서 생성되었고 항HLA항체와 혈소판특이항체가 함께 생긴 경우는 없었다는 Wu 등<sup>29)</sup>의 보고와도 일치하는 결과였다. 그러나 Legler 등<sup>31)</sup>은 항HLA항체가 81%에서, 혈소판특이항체가 9.5%에서, 그리고 두 항체가 동시에 검출된 경우가 9.5%였다고 보고하고 있어 이 두 항체가 상호 독립적으로 발생한다는 견해에는 좀 더 많은 자료의 뒷받침이 있어야 할 것으로 생각되었다.

혈소판특이항체는 4명에서 검출되었는데 3명은 GP IIb/IIIa에만 반응하였고, 1명은 GP IIb/IIIa과 GP Ib/IX에 모두 반응하였다. 이는 농축혈소판 다회 수혈환자에서 발생된 항혈소판특이 항체의 성상이 모두 GP IIb/IIIa 항원에 대한 항체만 검출되어 GP IIb/IIIa 항원에 대한 항체가 빈번히 발생한다는 보고<sup>32)</sup>와 유사한 결과로 우리나라에서도 혈소판특이항체 중 GP IIb/IIIa에 반응하는 것이 GP Ib/IX에 반응하는 것보다 흔하다는 것을 알 수 있었다.

결론적으로 한국인에서의 혈소판수혈불응증의 원인은 외국의 보고와 마찬가지로 혈소판소모성 질환들이 차지하는 비중이 높음을 알 수 있었고, 따라서 혈소판수혈불응증의 치료에 있어 비면역적 임상요소들의 조절이 더 중요한 것으로 생각되었다. 또한 면역학적 원인중에서는 항HLA항체가 혈소판특이항체보다 빈발하고, 더 흔한 혈소판수혈불응증의 원인으로

로 작용하였다.

## 요 약

**배 경 :** 반복하여 농축혈소판제제를 수혈하면 예상한 만큼 말초혈소판수가 증가하지 않는 혈소판수혈불응증이 초래될 수 있다. 이러한 혈소판수혈불응증은 다회 혈소판 수혈환자에서 20~60%까지 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 혈소판수혈불응증의 원인을 정확히 규명하는 것은 치료의 기본방향을 설정하는데 중요하다.

**방 법 :** 1997년 9월에서 12월까지 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에서 3회이상 혈소판농축액을 수혈받은 58명의 환자를 대상으로 하여 혈소판수혈불응증의 원인으로 임상적 요인과 동종면역이 차지하는 빈도를 조사하고 더 나아가 동종면역의 기전을 분석하였다.

**결 과 :** 혈소판수혈불응증은 다회 혈소판 수혈환자 58명 중 39명(67%)에서 발생하였으며 이들중 22명(56%)에서 비면역적인 혈소판소모성 임상증상을 동반하였고 15명(38%)은 임상증상과 항혈소판항체가 동시에 가지고 있었다. 그 외 2명(6%)에서는 항HLA 항체나 혈소판특이항체만이 검출되었다. 58명의 환자중 14명(24%)에서 항HLA항체가 검출되었고 혈소판특이항체는 4명(7%)에서 검출되어 총 18명(31%)에서 혈소판수혈에 따른 동종면역이 관찰되었다. 본 연구에서 동정된 항HLA항체는 anti-HLA A2, anti-HLA A30와 A31, anti-HLA A24와 B51, anti-HLA A3로서 모두 국내에서 자주 발견되는 항원에 대한 항체였으며, 한국인에서 관찰할 수 없는 항원에 대하여 반응하는 항체는 없었다. 혈청내 항혈소판항체의 유무가 혈소판수혈불응증 발생과 통계적으로 유의한 차이를 보였으며( $P<0.05$ ), 각각의 임상적인 요인을 점수화하였을 때 그 합과 혈소판수혈반응성은 역상관관계의 경향을 나타내었다. 백혈구제거농축혈소판을 수혈한 경우 항HLA항체생성 빈도가 감소되었다( $P<0.05$ ).

**결 론 :** 혈소판수혈불응증의 원인으로 비면역적요인을 95%이상 동반하고 있어 혈소판수혈불응증의 치료에 있어 비면역적 임상요소들의 조절이 더 큰 비중을 차지한다고 생각되었다. 또한 혈소판수혈불응증인 환자에서의 면역적 원인중에는 항HLA항체가

혈소판특이항체보다 빈발하므로 검사방법이 간편한 항HLA항체 선별검사를 시행하여 우선 면역적 원인 인지 비면역적 원인을 먼저 구분하는 것이 치료 방향을 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Kickler TS, Braine H, Ness PM : *The predictive value of crossmatching platelet transfusion for alloimmunized patients. Transfusion* 25:385-389, 1985
- 2) Slichter SJ : *Transfusion and bone marrow transplantation. Transfus Med Rev* 2:1-17, 1988
- 3) Friedberg RC, Mintz PD : *Causes of refractoriness to platelet transfusion. Curr Opin Hematol* 2:493-498, 1995
- 4) Alcorta I, Pereira A, Ordinas A : *Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: A case-control study. Br J Haematol* 93:220-224, 1996
- 5) Welsh KI, Burgos H, Batchelor JR : *The immune response to allogenic rat platelets: Ag-B antigens in matrix from lacking Ia. Eur J Immunol* 7:267-272, 1977
- 6) 한규섭, 김상인, 김병국, 박선양, 오영철 : 다회 수혈자에 있어서 혈소판 동종면역 형성에 관한 연구. *대한수혈학회지* 2:19-27, 1991
- 7) 김현옥, 임환섭, 김문정, 조성란, 이정운, 남정현, 김휘준 : 혈소판감소증 환자에서 혈소판 항체 검출을 위한 *Modified Antigen Capture ELISA* 방법의 적용-Thrombomatch EIA, Flow cytometry 검사방법과의 비교. *대한혈액학회지* 31: 373-381, 1996
- 8) 김현수, 양운선, 김선희, 김대원 : 한국인 임신부에서의 HLA-A,B 항체. *대한임상병리학회지* 17: 155-162, 1997
- 9) Petz LD : *Platelet transfusion. In Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG, eds. Clinical practice of transfusion medicine 3rd ed, New York Churchill livingstone Co, 1996 pp386-387*
- 10) 김대원, 양운선, 김선희, 오하영 : 만성신부전증 환자의 HLA 동종항체 분석. *대한임상병리학회지* 17:163-172, 1997
- 11) Yankee RA, Grumet FC, Rogentine GN : *Platelet transfusion therapy. The selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocyte HLA typing. N Engl J Med* 281:1208-1212, 1969
- 12) Guinan EC, Gribben JF, Boussiotis VA, Freeman GJ, Nadler LM: *Pivotal role of the B7 : CD38 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity. Blood* 84:3261-3282, 1994
- 13) Slichter SJ, Deeg JH, Kennedy MS : *Prevention of platelet alloimmunization in dogs with systemic cyclosporine and by UV-irradiation or cyclosporine-loading of donor platelets. Blood* 69:414-418, 1987
- 14) Pamphilon DH, Arrell DH, Donaldson C, Raymond PA, Brady CA, Bradley BA : *Development of lymphocytotoxic and platelet reactive antibodies: A prospective study in patients with acute leukemia. Vox Sang* 57:177-181, 1989
- 15) Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH : *Alloimmunization following platelet transfusions: The absence of a dose-response relationship. Blood* 57:395-398, 1981
- 16) 김지명, 이우창, 이선화, 권석운 : 혈소판 수혈불응과 관련된 주요인자 분석. *대한수혈학회지* 9:93-100, 1998
- 17) Bock MK, H. Muggenthaler, Schmidt U, Heim MU : *Influence of antibiotics on posttransfusion platelet increment. Transfusion* 6:952-954, 1996
- 18) Fisher M, Chapman JR, Ting A, Morris PJ : *Alloimmunization to HLA antigens following transfusion with leukocyte-poor and purified platelet suspensions. Vox Sang* 49:331-335, 1985
- 19) Petranyi GG, Padanyi A, Horuzsko A : *Mixed lymphocyte culture-existence that pre-transplantation transfusion with platelets induces FcR and blocking antibody production similar to that induced by leukocyte transfusion. Transplantation* 45:823-827, 1988
- 20) Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW : *Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. Br J Haematol* 75:408-413, 1990
- 21) Kim SJ, Nisperos B, Mickelson E, Choi IH, Dahlberg S, Kim JD, Gilblett ER, Hansen JA : *The HLA system in the Korean population. Hum Immunol* 17:259-272, 1986
- 22) Kim TG, Han H, Lim BU, Kim W, Kim SM : *Distribution of HLA class I alleles and haplotypes in Korean. J Kor Med Sci* 8:180-



- 186, 1993
- 23) Girolamo S : *HLA-reduced platelets to overcome platelet refractoriness: Can lemons help?* *Transfusion* 36:388-391, 1996
  - 24) 김현욱, 정화령, 송경순, 이삼열, 이선주 : 혈소판감소증환자에서의 *platelet associated IgG (PAIG)* 측정의 임상적 의의. *대한임상병리학회지* 10:356-360, 1990
  - 25) 김남경, 서장수, 김재식, 송달효, 오영철, 김기홍 : 혼합수동혈구응집법을 이용한 *Br* 혈소판항원의 동정. *대한수혈학회지* 3:151-157, 1992
  - 26) Nordhagen R, Flaathen ST : *Chloroquine removal of HLA antigens from platelets for platelet immunofluorescence test.* *Vox Sang* 48:156-159, 1985
  - 27) Kurata Y, Oshida M, Take H, Furubayashi T, Mizutani H, Tomigama Y, Yonezawa T, Taru S : *New approach to eliminate HLA class I antigens from platelet surface without cell damage: Acid treatment at pH 3.0.* *Vox Sang* 59:199-204, 1989
  - 28) Lukenko A, Rodi KM : *The detection by enzyme-linked immunosorbent assays of non-complement-fixing HLA antibodies in transfusion medicine.* *Transfusion* 38:41-44, 1998
  - 29) Wu KK, Thompson JS, Koepke JA, Hoak JC, Flink R : *Heterogeneity of antibody response to human platelet transfusion.* *J Clin Invest* 58:432-438, 1976
  - 30) Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH : *Long-term follow-up of patients with leukemia receiving platelet transfusions: Identification of a large group of patients who do not become alloimmunized.* *Blood* 58:1007-1011, 1981
  - 31) Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpe A : *Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients.* *Ann Hematol* 74:185-189, 1997
  - 32) Kickler T, Kennedy SD, Braine HG : *Alloimmunization to platelet-specific antigens on glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in multiply transfused thrombocytopenic patients.* *Transfusion* 30:622-625, 1990