

RhD 불일치 간이식 환자에서 동종면역 방지를 위한 고용량 Rh 면역글로불린의 사용

The Use of High-dose Rh Immunoglobulin for the Prevention of D Sensitization in RhD-incompatible Liver Transplantation

박정래¹ · 김신영¹ · 최승준¹ · 송성욱² · 김현옥¹ · 김순일³

Jeong Rae Park, M.D.¹, Sinyoung Kim, M.D.¹, Seung Jun Choi, M.D.¹, Sungwook Song, M.D.², Hyun Ok Kim, M.D.¹, Soon Il Kim, M.D.³

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 건양대학교 의과대학 진단검사의학교실², 연세대학교 의과대학 외과학교실³
Department of Laboratory Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Konyang University College of Medicine, Nonsan; Department of Surgery³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Approximately 80-85% of D-negative (D-) persons produce anti-D antibodies after exposure to D-positive (D+) red blood cells (RBCs). Previously, anti-D was the most commonly detected Rh antibody, but its incidence has greatly decreased due to the prophylactic use of Rh immunoglobulin (RhIG). Anti-D antibody formation may occur following RhD-incompatible organ transplantation when D- recipients are exposed to D+ RBCs that originate from a donor organ. As a large volume of donor blood may be contained within the transplanted organ, the use of a large amount of RhIG is required in RhD-incompatible liver transplantation. Here, we describe the use of a large amount of RhIG to treat a patient following RhD-incompatible liver transplantation. This patient was a 71-yr-old woman with hepatitis C virus-related liver cirrhosis, who had an A/D- blood type. The donor was her grandson, whose blood type was O/D+. The recipient's preoperative anti-D antibody test was negative. One unit of O/D- irradiated leukoreduced RBCs and three units of A/D- fresh frozen plasma were transfused during liver transplantation. An equal amount (12,000 IU) of RhIG was infused intravenously, immediately after liver transplantation and a second time on post-operation day 1. The anti-D titer was 1:64 on the first post-operation day, and had increased to 1:128 by the following day. By 1 month after the surgery, the titer had decreased to 1:4. In this case of liver transplantation, RhIG was actively used to prevent RhD sensitization and the subsequent occurrence of adverse events associated with RhD-incompatible liver transplantation.

Key Words: RhD sensitization, Rh immunoglobulin, Liver transplantation

서론

Rh 혈액형군에 속해 있는 항원은 D, C, c, E, e 등을 포함하여 모두 49개나 되지만 이 중에서 면역원성이 강한 D 항원이 임상적으

Corresponding author: Hyun Ok Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2444, Fax: +82-2-313-0956, E-mail: hyunok1019@yuhs.ac

Received: July 8, 2013
Revision received: October 7, 2013
Accepted: October 7, 2013

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

© 2014, 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/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 가장 중요하다. 특히 D 음성인 사람이 수혈을 통해서 D 양성 적혈구에 노출되는 경우 80%에서 85%까지 항-D 동종항체를 생성하는 것으로 보고되고 있으며, 항-D를 생성하지 않는 무반응군인 나머지 15%는 노출된 항원의 양이 적거나, 수혈자의 특정 HLA-DR alleles에 따라 또는 아직 그 원인을 모르는 어떤 요소에 의한 것으로 설명되고 있다[1].

동종면역으로 인해 항-D 항체가 생성되는 가장 흔한 예는 D 혈액형 부적합 수혈 후나 D 음성 임산부가 D 양성 아기를 임신하는 경우 출산이나 태아산모출혈로 인한 경우이다. 따라서 수혈할 때는 반드시 D 혈액형을 맞추어 주어야 하며, D 음성 산모가 D 양성 아기를 임신한 경우 임신 중반기와 분만 직후 Rh 면역글로불린(anti-D immunoglobulin)을 사용하여 D 양성 적혈구 노출에 의한 항-D 항체 생성을 방지해야 한다. 그 외에 RhD 불일치 장기이식에서도 공여자의 장기 내에 포함된 혈액의 D 항원이 수여자에게 노

출되어 항-D 항체의 형성이 가능하다. Rh 단백질은 오직 적혈구에만 존재하므로 신장이식과 간이식의 경우 D 항원의 불일치로 인한 이식자체의 문제는 알려지지 않았지만 장기이식 시 같이 혼입되어 들어가는 적혈구에 의해 항-D 생성이 가능하다.

산모에게 사용되는 Rh 면역글로불린은 임신 28주에 300 µg, 출산 후 72시간 이내에 300 µg를 근육주사로 투여하게 된다[2]. 이는 대부분의 출산에서 태아산모출혈이 30 mL를 넘지 않으며[3], 동종 면역을 방지하기 위해 사용되는 Rh 면역글로불린의 양이 감작되는 D 양성 적혈구 1 mL (전혈 2 mL)당 100 IU (20 µg)이면 충분하다는 계산에 의거한다[4]. 하지만 장기이식의 경우 공여자의 장기 내에 혈액이 포함되어 있을 수 있어 RhD 불일치 간이식의 경우 많은 용량의 Rh 면역글로불린을 사용할 필요가 있다. 국내에서는 RhD 불일치 간이식 증례가 1예[5]가 보고되었을 뿐 그 외의 장기이식에서는 보고가 없어 RhD 불일치 장기이식에서의 Rh 면역글로불린 사용에 대한 정립된 방법이 없는 상황이다. 저자들은 RhD 불일치 간이식을 시행하면서 D 양성 혈액의 노출로 인한 동종면역 방지를 위해 고용량의 정주용 Rh 면역글로불린을 사용한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자는 71세 러시아 여자로서 특이 과거력은 없으며, 1개월 전부터 복부 통증을 느껴 러시아 병원에서 C형 간염에 의한 간경화로 진단받고 국내에 입국하여 세브란스병원 소화기내과로 입원하였다. 입원 당시 진찰 소견상 복수와 하지부종을 보였다. 일반혈액검사에서 백혈구수 $9.92 \times 10^9/L$, 혈색소 15.2 g/dL, 혈소판수 $194 \times 10^9/L$ 으로 정상소견이었다. 응고검사상 프로트롬빈시간(prothrombin time)은 16.1초로 연장되었으며, 활성화부분트롬보플라스틴시간

(activated partial thrombo platin time)은 31.9초로 정상소견을 보였다. 일반화학검사상 총빌리루빈 2.0 mg/dL, 혈청 알부민 2.6 g/dL, AST 50 IU/L, ALT 26 IU/L이었다. 수혈 전 검사에서 혈액형은 A형 D 음성이었다. 바이러스성 간염표지자에서 HBs 항원 음성, 항-HBc 양성, HBs 항체 음성, HCV 항체검사는 양성이었다. 환자는 Child-Pugh class C, score 10으로 간이식이 필요하다는 판단 하에 본원 이식외과에서 간이식을 준비하였다. 간 기증자는 환자의 손자로 24세 남자이며 혈액형 O형 D 양성으로 RhD 불일치 간이식을 시행하였다. 간이식 전에 환자에서 시행한 비예기항체 검사는 음성이었다. 본원 이식외과는 수술 전 RhD 동종면역을 예방하기 위한 전처치를 위해 진단검사의학과로 협진 의뢰하였다. 환자는 간이식 수술 중에 백혈구제거방사선조사적혈구(O-) 1단위, 신선동결혈장(A-) 3단위를 수혈받았다. 이식받은 간의 무게는 674 g이었다. Rh 면역글로불린(WinRhoSDF, Cangene Co., Winnipeg, Canada 1,500 IU/vial) 12,000 IU (8 vials)를 수술이 끝난 직후 정맥 투여하였고 수술 후 1일째에 12,000 IU (8 vials)를 추가로 투여하여 총 24,000 IU를 정맥 투여하였다. 수술 후 시행한 항-D 역가 검사 결과는 수술 1일째 1:64 양성, 2일째 1:128 양성으로 증가하였다가 5일째 1:32 양성, 16일째 1:16 양성이었으며, 수술 2일째 시행한 직접항글로불린검사는 음성이었다. 환자는 수술 후 혈색소치가 6-7 g/dL로 수술 후 1, 2, 4일째에 총 6단위의 백혈구제거방사선조사적혈구(O-)를 수혈받았으며, 그 후에는 안정화되어 더 이상의 수혈은 시행하지 않았다(Fig. 1). 총 빌리루빈치는 수술 직후 1.7 mg/dL로 감소하였다가 8일째 4.6 mg/dL로 다시 상승하였으나 그 후 감소하여 퇴원시에는 0.8 mg/dL로 정상화되었으며(Fig. 2), 그 외 특별한 용혈성 증상은 관찰되지 않았다. 환자는 수술 후 20일째에 퇴원하였으나 퇴원 후 9일째(수술 후 29일째)에 AST, ALT가 각각 168 IU/L, 487 IU/L로 상승하여 재입원하였다. 재입원 당시 시행한 항-D 역가 검사 결과는 1:4 양성이었다. 환자는 7일간 보존적 치료

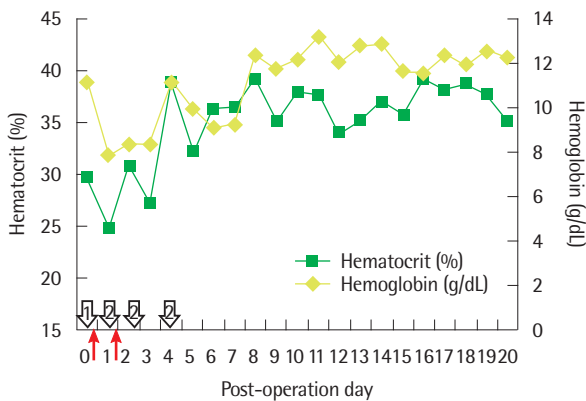


Fig. 1. Changes in hematocrit and hemoglobin levels after liver transplantation. The numbers in downwards arrows indicate the number of units of group O/D- irradiated leukoreduced RBCs transfused, and upwards arrows indicate the time-points of Rh immunoglobulin infusions.

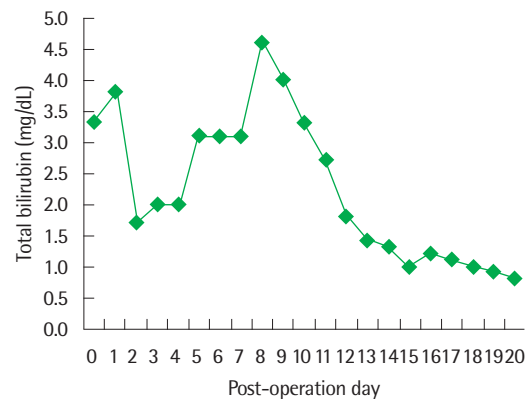


Fig. 2. Changes in total bilirubin level after liver transplantation.

후 증상 호전되어 퇴원하였고 현재 외래로 경과 관찰 중이다.

고 찰

본 증례에서는 Rh 불일치 간이식에서 항-D 항체 생성의 예방을 위해 Rh 면역글로불린 제제 총 24,000 IU (4,800 µg)를 정맥주사로 투여하였다. 국내에서 사용 가능한 Rh 면역글로불린 제제는 정맥 주사용과 근육주사용으로 사용할 수 있는 WinRho SDF (Can-gene Co. Winnipeg, Canada)와 근육주사용으로만 사용이 가능한 Partobluin SDF (Baxter AG, Vienna, Austria)이 있다. 사용된 Rh 면역글로불린인 WinRho SDF는 1 mL의 D 양성 혈액의 감작을 방지하기 위해 필요한 용량이 제조사의 사용설명서에는 정맥 투여 시 45 IU (9 µg)로 기술되어 있다[6]. 이식된 생체 간의 무게는 674 g으로 생체이식 간에 포함되어 있는 예상혈액량은 간 100 g당 30 mL로 약 200 mL가 된다[7]. 생체이식 간에 포함된 200 mL의 D 양성 혈액의 감작을 방지하기 위해서는 총 9,000 IU의 WinRho SDF를 정맥 투여해야 한다. 그러나 이 용량은 제조사마다 그 설명서에 다르게 제시하고 있었다. 일반적으로 Rh 부적합 출산에서 근육주사로 Rh 면역글로불린을 사용하는 경우 적혈구 15 mL당 1,500 IU 사용을 권장하므로 정맥주사인 경우 그 용량이 줄기는 하겠으나 이 기준에 의하면 20,000 IU (200 mL/15 mL×1,500 IU)로 계산될 수 있다. 따라서 이식외과에서는 동종면역을 방지하기 위해 충분한 양의 Rh 면역글로불린을 투여하였다. 정맥주사용 Rh 면역글로불린의 일일 사용량은 300 IU/kg으로 고용량 투여 시 혈관의 용혈성 부작용이 발생할 수 있으므로[8] 환자의 수술 당시 체중이 60 kg인 점을 감안하여 2일에 걸쳐 투여하였다. 본 환자에서는 고용량 Rh 면역글로불린 제제로 인한 급성용혈성부작용은 관찰되지 않았으며, 이식 후 8일째 총빌리루빈치가 상승하여 투여된 RhD 면역글로불린에 의한 혈관 외 용혈성부작용에 의한 원인으로 해석하였으나 특별한 처치없이 환자는 총빌리루빈치가 정상으로 회복되었다.

항-D 역가가 수술 후 2일째에 1:128 양성까지 상승하였다가 수술 1개월 후 1:4까지로 하강한 것은 Rh 면역글로불린에 의한 효과로 판단하였다. 일반적으로 항-D 면역글로불린으로 인한 항-D 항체가 체내에서 사라지기까지는 6개월에서 8개월이 소요되는 것으로 보고되고 있다[4]. 이 증례와 같이 고용량의 면역글로불린이 투여된 경우에 환자의 RhD 감작여부는 적어도 1년 이상 추적 관찰이 필요할 것이다.

본 증례의 환자는 71세의 고령으로 가입 연령은 아니나 기저질환에 따라 다회 수혈을 받거나 상부장관 또는 간질환의 응급상황으로 Rh 불일치 수혈을 받을 가능성이 많아서 동종면역의 예방을 위해 Rh 면역글로불린 제제 투여를 적극적으로 시행하였다.

본 증례는 RhD 불일치 간이식에서 Rh 면역글로불린을 사용한

국내에서의 두 번째 보고이다. 이 등이 보고한 첫 번째 증례는 O형 D 음성인 수여자에게 O형 D 양성인 기증자의 간을 이식하는 과정에서 Rh 면역글로불린 3,000 µg씩을 3일간 연속 투여하여 동종면역 방지에 성공한 사례로 이 역시 과량의 Rh 면역글로불린을 사용하였다[5].

우리나라의 인구대비 D 음성 비율은 0.1%로 추정되고 있다[9]. 따라서 RhD 불일치 장기이식의 사례 역시 극히 드물다. RhD는 면역원성이 강하여 D 음성 환자에게 D 항원이 노출될 경우 항-D 항체가 생성될 확률이 매우 높으며 그로 인해 Rh 불일치 수혈이나 임신으로 인해 용혈성 질병이 일어날 가능성이 높다. 따라서 드문 사례이지만 RhD 불일치 장기이식의 경우에도 RhD 동종면역 방지를 위한 예방이 중요하다. Rh 항원은 적혈구를 제외한 다른 세포에는 존재하지 않기 때문에 간이식에 있어서 RhD 불일치는 이식된 장기의 생존율에 있어 영향을 끼치지 않는다는 보고[10]와 면역억제를 받은 간이식 환자에서는 D 양성 수혈을 받아도 동종면역이 잘 발생하지 않는다는 보고가 있으나[11] 공여자의 간에 다량의 혈액이 포함되어 있으므로 RhD 불일치 간이식의 경우 항-D 항체의 감작위험성을 완전히 배제하기는 어렵다.

현재 대부분의 Rh 면역글로불린은 Rh 불일치 임신일 경우 근육 주사로 소량 사용되고 있으며 고용량의 Rh 면역글로불린을 정맥 투여한 사례는 우리나라에서는 거의 보고되어 있지 않다. 일반적으로 2단위 이상의 RhD 불일치 적혈구농축액이 수혈되는 경우 우선적으로 적혈구교환술을 시행하고 Rh 면역글로불린을 정맥주사용으로 사용하도록 권장하고 있다[4]. 그러나 우리나라에서 드물게 D 음성 환자에게 D 양성 적혈구수혈이 이루어지는 상황이 발생한 경우 고용량의 정맥주사용 Rh 면역글로불린의 사용에 대한 고려가 되기는 하였으나 실제 이런 용도로 면역글로불린을 사용한 증례 보고는 없다. 본 논문의 저자들은 RhD 불일치 간이식의 증례를 통해 고용량의 Rh 면역글로불린의 정맥투여를 동종면역 방지를 위해 시행하였다. 본 환자의 경우 외국인으로 추적 관찰이 용이하지 않아 항-D 항체가 체내에서 사라지기까지는 6개월에서 8개월까지 확인을 하지 못하였으나 고용량의 Rh 면역글로불린을 사용하는 과정에서 환자에게 특별한 부작용이 발생하지 않았기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

RhD 항원은 면역원성이 강하여 RhD 음성 환자에게 수혈을 통해 RhD 양성 적혈구 항원에 노출될 경우 80%에서 85%까지 항-D 항체가 형성된다. RhD 불일치 장기이식에서도 공여자의 장기 내에 포함된 혈액의 RhD 항원이 수여자에게 노출되어 항-D 항체의 형성이 가능하다. 특히 간이식의 경우 공여자의 간에 다량의 혈액이

포함되어 있어 RhD 불일치 간이식의 경우 다량의 항-D 면역글로불린을 사용할 필요가 있다. 본 저자들은 최근 Rh 불일치 간이식 환자에서 다량의 Rh 면역글로불린을 사용한 증례를 경험하여 이를 소개하고자 한다. 간이식술의 수여자는 C형 간염에 따른 간경화 진단을 받은 71세 여성으로 A-, 기증자는 환자의 손자로 O+이었다. 수술 전 시행한 비예기항체 검사는 음성이었다. 환자는 간이식술 중 백혈구제거방사선조사농축혈구 농축액(O-) 1단위, 신선동결혈장제제(A-) 3단위를 수혈받았으며, 항-D 면역글로불린은 수술 직후 12,000 IU 및 수술 1일째 12,000 IU로 2회에 나누어 총 24,000 IU를 정맥으로 투여하였다. 수술 후 혈색소 교정을 위하여 추가로 6단위의 백혈구여과방사선조사농축혈구 수혈을 시행하였다. 항-D 역가는 수술 1일째 1:64, 2일째 1:128로 증가하였다가 수술 한 달 뒤에는 1:4로 감소하였다. 본 환자의 경우 고령의 여자 환자로 항-D 생성으로 인한 문제가 발생할 확률이 낮으며, 면역억제제를 강력하게 쓰는 간이식 환자였지만 앞으로 응급상황으로 인한 Rh 불일치 수혈을 받을 가능성을 대비하여 동종면역 예방을 적극적으로 시행하였다.

REFERENCES

- Hillyer CD, Silberstein LE, et al. eds. Blood banking and transfusion medicine: Basic principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2007;86.
- Roback JD, Brenda JG, et al. eds. Technical manual. 17th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2011;636-8.
- Sebring ES and Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990;30: 344-57.
- Ayache S and Herman JH. Prevention of D sensitization after mismatched transfusion of blood components: toward optimal use of RhIG. *Transfusion* 2008;48:1990-9.
- Lee SH, Chu CW, Yang KH, Ryu JH, Moon KM, Kim HH. A first experience of Rh(D) incompatible living related liver transplantation in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2012;23:267-71.
- Cangene corporation, WinRho SDF Prescribing information, <http://www.winrho.com/pi.pdf> (Updated on December 2010).
- Hwang S, Lee SG, Kim KH, Park KM, Ahn CS, Moon DB, et al. Correlation of blood-free graft weight and volumetric graft volume by an analysis of blood content in living donor liver grafts. *Transplant Proc* 2002;34:3293-4.
- Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000;95: 2523-9.
- Han KS, Park MH, Cho HI. *Transfusion medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2006:214-9.
- Osman Y, El-Husseini A, Sheashaa H, Amani M, Bakr MA, El-Din AB. Impact of Rh(D) blood group system on graft function and survival in live-donor kidney transplantation: a single-institution experience. *Transplantation* 2004;78:1693-6.
- Casanueva M, Valdes MD, Ribera MC. Lack of alloimmunization to D antigen in D-negative immunosuppressed liver transplant recipients. *Transfusion* 1994;34:570-2.