

# 개심술 후 발생한 수혈 관련 이식편대숙주병 -1례 보고-

전 양 빈\* · 이 창 하\* · 이 재 웅\* · 박 철 현\* · 박 국 양\*

=Abstract=

## Transfusion Associated Graft-Versus-Host Disease After Open Heart Surgery

Yang-Bin Jeon, M.D.\*, Chang-Ha Lee, M.D.\*, Jae-Woong Lee, M.D.\*,  
Chul-Hyun Park, M.D.\*, Kook Yang Park, M.D.\*

Transfusion associated graft-versus-host disease is a rare but fatal disease reported after open heart surgeries mainly in Asian people. It can be prevented by pretransfusion gamma irradiation of the fresh whole blood.

In this presentation, we report a case of transfusion associated graft-versus-host disease following coronary artery bypass surgery in a 61 year-old male patient. Postoperatively the patient was transfused urgently with 2 units of fresh whole blood from his two sons. He was discharged on postoperative 10 day with only symptom of mild diarrhea. Two days after discharge, he was readmitted because of persistent diarrhea, systemic erythema and high fever. On laboratory examinations, he showed findings of failure in liver, kidney, gastrointestinal tract, and bone marrow. Hemodynamically he deteriorated acutely and died of multiple organ failure on 17th postoperative day.

This has been our first experience since we started open heart program at our hospital and we changed our policy for the transfusion of the fresh whole blood after this event.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:471-4)

Key words : 1. Blood transfusion  
2. Graft VS Host disease  
3. Open heart surgery

### 증 례

평소 당뇨병이 있는 61세 남자가 좌주관상동맥질환으로 진단되어 전통적인 관상동맥 우회수술을 하였다. 수술은 정중

흉골 절개하에 심폐체외순환을 하고 경도의 저체온 상태 (32℃)에서, 좌내유동맥으로 제1 사경동맥을 경유하여 좌전 하행지에 연결하였고, 요골동맥의 말단부를 제2 둔각모서리 분지에 연결 후 대동맥 측벽에 문합하였다. 수술 전 아스피린 등의 약물복용으로 인해 체외순환 후 1200cc의 출혈이 있

\*가천의대 길병원 심장센터 흉부외과

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Gachon Medical School, Gil Heart Center

논문접수일 : 2002년 5월 11일 심사통과일 : 2002년 7월 2일

책임저자 : 전양빈 (405-760) 인천시 남동구 구월동 1198, 길병원 심장센터 흉부외과. (Tel) 032-460-3656, (Fax) 032-460-3117

E-mail : junyb@ghil.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

있고 혈색소가 9.6 g/dL로 저하되어 신선동결혈장, 농축 적혈구 및 두 아들에게서 채취한 2단위의 전혈을 수혈하였다. 중환자실 채류 20.5 시간에 인공호흡기를 이탈하고, 술 후 4일째 일반병실로 옮긴 후 10일에 문제없이 퇴원하였다.

퇴원 당시 3차례에 걸친 설사가 있었으며 2일 후 발열, 오한, 피부 발진(Fig. 1) 및 전신통을 주소로 재입원 하였다. 입원당시 혈압 및 맥박, 호흡수는 정상이었으며, 체온은 38.4℃로 상승되어 있었고, 혈액검사상 혈색소 12.4 g/dl, 백혈구 5240/mm<sup>3</sup>(단핵구 3.2%, 호산구 4.4%), 혈소판 289000/mm<sup>3</sup>으로 정상소견이었으나, 잦은 설사로 인해 나트륨은 128.2 mEq/L로 저나트륨혈증을 보였다. 이때 aspartate transaminase (AST)/ alanine transaminase(ALT)가 86/55 U/L로 퇴원전보다 증가하였고, BUN/Cr이 26/1.6 mg/dl로 증가되었다. 약물에 의한 발열과 피부발진으로 생각되어 아스피린을 제외한 모든 약을 중단하고 전해질 균형을 맞추었다. 입원 2일째 발열과 설사는 계속되었으며, 여전히 저나트륨혈증(125mEq/L)을 보였고, 백혈구가 3560/mm<sup>3</sup>으로 감소하였다. AST/ALT가 287/148 U/L로 급격히 증가하였고, BUN/Cr은 26.5/1.5 mg/dl로 여전히 높았다. 입원 3일째 계속해서 발열이 39℃까지 있었으며, 백혈구가 2740/mm<sup>3</sup>, 혈소판이 201000/mm<sup>3</sup>으로 더 감소하였고, AST/ALT가 533/312 U/L로 더 증가되었으나 환자는 발열과 발진 이외에는 혈액학적으로 안정을 유지하였다. 입원 4일째 의식의 변화가 있어 중환자실로 옮겨 주의관찰하였다. 드물지 않게 심방조동이 발생하였고 심한 발한과 저체온을 보였다. 동맥혈가스검사상 대사성 산증소견이 있어 중탄산염을 계속 정주하였으나, 교정이 되지 않았다. 이때의 혈압은 150/90 mmHg정도로 유지되었다. 이후 전신 경련 발작과 의식 소실이 발생, 기관삽관 후 인공호흡기 치료를 하였다. 저혈압으로 인해 dopamine, dobutamine, epinephrine 등을 투여했으나 뚜렷한 효과는 없었고 무뇨증으로 진행되었다. 검사소견상 백혈구가 1860/mm<sup>3</sup>, 혈소판이 115000/mm<sup>3</sup>으로 범혈구감소증을 보였고, AST/ALT는 714/455 U/L, BUN/Cr은 60/2.9 mg/dl로 증가되었다. Lactate dehydrogenase는 9024 U/L로 상승하였고, alkaline phosphatase가 329 U/L로, 총 bilirubin이 2.2 mg/dl로 증가하였다. 입원 5일 즉, 술 후 17일째 저혈압과 다발성 장기 기능부전으로 사망하였다. 사망당일 검사실 소견상 AST/ALT가 1000/1000 U/L로 더 증가하고 단백질/알부민비가 3.0/1.6 g/dl로 크게 감소했으며, alkaline phosphatase는 754 U/L로 증가하였다. 혈액검사에서는 백혈구 3500/mm<sup>3</sup>, 혈소판 56000/mm<sup>3</sup>로 감소한 소견을 보였다. 입원당일 시행했던 혈액배양 검사에서 배양된 균주는 없었다.

재입원 당시 감염이나 패혈증 또는 약물에 의한 독성작용으로 간주하여 치료를 했으나 개선을 보이지 않았고, 점진적으로 급성 신부전 및 골수 기능 억제, 간 효소 수치의 급격

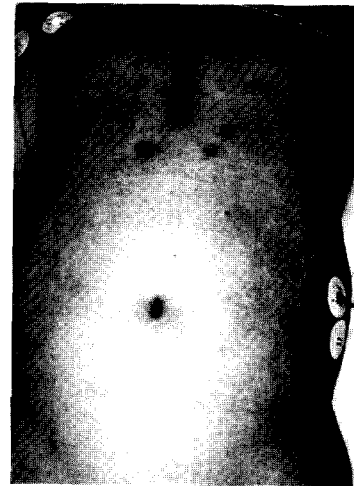


Fig 1. Erythematous skin rash involving whole body (photographed on 17days postoperatively).

한 상승을 보였다. 환자 상태가 급속히 악화되어 임상 검사, 혈액검사 및 조직 검사로 확진을 하지 못했지만 환자가 보인 발열, 발진, 범혈구 감소증, 급격한 간기능 부전 및 급성 신부전등의 다발성 장기 손상등은 수혈에 의한 이식편대숙주병에 부합한다고 생각되었다. 본원에서 심장수술을 시행한 이후 처음으로 이식편대숙주병을 경험하였고 이후 전혈 수혈에 대한 방침을 수정하게 되었다.

## 고 찰

수혈과 관련된 부작용으로 발열과 오한, 두드러기, 동종 면역반응, 용혈성 수혈반응, 바이러스성 감염, AIDS 등이 잘 알려져 있으나, 다소 생소한 수혈 연관성 이식편대숙주병(TA-GVHD : transfusion associated graft versus host disease)이 최근 보고되고 있다. 이식편대숙주병은 골수이식과 같은 면역력이 저하된 환자에서 이식편의 림프구가 숙주의 장기나 조직을 공격, 파괴하여 발생한다. 수혈에 의한 GVHD는 주로 면역기능이 떨어진 환자가 정상인 공혈자의 혈액을 수혈받은 경우 발생하나, 면역기능이 정상인 환자에서도 심장수술이나 간절제술과 같은 대수술 후 수혈과 관련하여 발생할 수 있다<sup>1,2)</sup>. 면역기능이 정상인 환자에서 수혈 연관성 이식편대숙주병은 매우 치명적이며 효과적인 치료방법도 없기에 예방이 중요하다 할 수 있다.

병리기전으로 특정 HLA유전자에 동형접합체인 공여자의 혈액이 그 유전자의 이형접합체를 가진 수여자에게 수혈될 때 활성세포(effector cell)와 체액기전에 의해 중재되는 특이 조직 손상이 이식편대숙주병을 유발하리라 생각된다<sup>3)</sup>. 활성

세포 기전은 숙주의 HLA 항원에 대해서 CD8을 소유한 세포독성 T 림파구가 반응을 하는 것으로 생각되나, 세포독성 T 림파구 효과에 대한 명확한 증거는 없다<sup>3)</sup>. Nishimura 등<sup>5)</sup>은 TA-GVHD 환자의 말초혈액에서 세가지 clone의 공여자형 T 림파구를 증명해 냄으로서 다양한 숙주 HLA 분자를 인식하는 여러종류의 활성세포가 병태생리에 관여할 것이라 주장하였다. 체액기전은 공여자 기원의 B-cell clone이 면역글로블린 G를 생성하여 어떤 특이한 HLA class II 분자를 가진 숙주세포에 특이하게 세포독성을 가진다고 생각되며, 체액기전의 역할에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다<sup>3)</sup>.

면역력이 정상인 환자에서 TAGVHD는 가족에게서 직접 수혈받거나, 집단내에 유전적 동종번식으로 어떤 HLA 이형접합체가 높은 빈도로 나타나는 인구집단에서 잘 발생하며, 그 예로 일본에서 심장수술후 TAGVHD의 위험률은 1/660례로 백인에 비해 상당히 높은 것으로 보고되었다. 또한 위험인자로는 유전적 동질성외에 심장수술에서 신선혈의 수혈이 대두되며 현재 신선혈의 예방적 방사선조사가 권장되고 있다<sup>3)</sup>.

임상증상 중 발열은 수혈후 4~23일에 나타나 증후군의 시작을 의미하고, 뒤따라 24~48시간 내에 얼굴과 몸통에서 시작하여 말단부위로 퍼지는 홍반형 발진이 나타난다. 골수무형성과 간부전에 이차적으로 출혈과 감염이 진행되어 결국은 사망하게 된다. 치료와 무관하게 치사율은 98~100%이며 거의 1개월 내에 사망한다<sup>3)</sup>. 진단은 숙주 조직에서 공여자 DNA의 존재를 증명함으로써 확진될 수 있고, 피부 생검, 손톱 검사, 말초 혈액 림파구의 HLA typing과 PCR (polymerase chain reaction)방법 등이 유용하다<sup>4)</sup>. 치료로서 고용량의 스테로이드와 면역억제제, monoclonal antibody등을 사용할수 있지만 거의 효과는 없는 듯하다.

가장 좋은 예방법은 모든 혈액의 감마선 조사법이며, 1500cGy 방사선 조사량에 노출된 림파구의 경우 혼합 림파

구 배양 반응검사(mixed lymphocyte culture reaction)에서 90 이상의 감소를 보인다고 하였다<sup>2)</sup>. 현재 1500<sup>2)</sup>~2500<sup>3)</sup> cGy의 방사선 조사를 권하고 있다. 그 밖에 다른 방법으로 백혈구 여과법, 세척, 냉동 및 침전법 등이 있지만 아직은 적절하지 않은 듯하다. 우리나라에서 수혈에 의한 GVHD의 보고는 1992년 산부인과환자에서 1례가 보고되었고<sup>6)</sup> 흉부외과에서는 보고가 없었다. 그러나, 일본의 발생빈도를 참고할 때 단일 민족으로 구성된 우리나라에도 꽤 많을 것으로 생각된다. 또한 소수의 병원을 제외하고 아직도 많은 병원이 수혈에 의한 GVHD에 대한 이해 부족 및 혈액 처리용 방사선 기계의 미비 등으로 인해 GVHD 발생 및 예방에 취약한 상태라 생각되어 본 증례를 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Kosuga K, Ohgami N, Okuda K, et al. *Transfusion-associated graft versus host disease following hepatectomy for hepatocellular carcinoma—a case report.* Kurume Med J 1993;40(4):193-9.
2. Masatoshi O, Yutaka T, Takehiko K, et al. *Graft-versus-host disease after intraoperative blood transfusion: A rare and lethal condition.* Surgery 1999;125:571-4.
3. Jerome BO, Martin HE. *Transfusion-associated graft-versus-host disease.* Curr Op in Hemat 1997;4:442-8.
4. Williamson LM, Waraick RM. *Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention.* Blood Reviews 1995;9:251-61.
5. Nishimura M, Uchida S, Mitsunaga S, et al. *Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion associated graft versus host disease: Fas-mediated killing by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor B production by CD4+ T-cell clones.* Blood 1997;89:1440-5.
6. 김재환, 김형미, 이미경 등. 수혈후 발생한 Acute Graft-Versus-Host-Disease 1예. 대한마취과학회지 1992;25(5):1023-7.

**=국문초록=**

수혈관련 이식편대속주병은 동양인에서 개심술후에 주로 보고되는 드물지만 치명적인 병이다. 이는 신선 전혈의 수혈 전 감마선 조사로 예방할 수 있다.

61세 남자환자가 관상동맥수술을 시행받은 후 수혈 관련 이식편대속주병이 발생하였다. 술후 환자는 두 아들에게서 2 단위의 전혈을 수혈받았다. 술후 10일째 퇴원 당시 경미한 설사만 있었다. 퇴원 이틀째 지속적 인 설사와 전신적 홍반 및 고열을 주소로 재입원하였다. 임상검사상 간, 신장, 소화기 및 골수의 기능 부전을 보였고, 혈액학적으로 급격히 악화되어 술후 17일에 다발성 장기 기능부전으로 사망하였다.

저자들은 본원에서 심장수술을 시행한 이래 이식편대속주병을 처음으로 경험하였고, 이 후 전혈수혈에 대한 방침을 수정하였다.

- 중심 단어 : 1. 수혈  
2. 이식편대속주병  
3. 개심술