

Studies on the RBC Alloimmunization after Blood Transfusions

Jae-Woo Kim and We-Jong Kim[†]

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University Medical Center, Busan 602-715, Korea

Alloimmunization to red blood cell (RBC) antigens may cause a delayed hemolytic transfusion reactions (DHTR) and a delayed serologic transfusion reactions (DSTR). In the present study, the frequency of alloimmunization and its clinical significance were evaluated. Also, transfusions were correlated with antibody formation. Alloimmunization rate was 0.63%. Alloimmunization rate in multiple transfused patients was 24.5%. The most common clinically significant alloantibodies of alloimmunized patients were found to be Rh antibodies (52.6%). Nine patients out of 38 (23.7%) became undetectable after the first detection. To be positive at antibody screening test after RBC transfusion was mean transfused numbers: 3.7 units, mean transfused periods: 56 days, mean transfused frequencies: 1.7 times. The results from antibody specificity and RBC transfusions were comparatively analyzed and it shows that Rh system antibodies were longer than other antibodies ($P<0.05$). In case of disease group, malignant diseases was longer than other diseases ($P<0.05$). In order to prevent the formation of RBC alloimmunization, irregular antibody screening tests were performed at propriety intervals in multiple transfused patients.

Key Words: RBC alloimmunization, Irregular antibody screening tests, Alloantibodies

서 론

수많은 적혈구 항원과 이에 대하여 생성되는 항체는 수혈 의학에 있어 주된 관심사이며, 특정 항원과 이에 대한 항체의 존재 유무는 수혈의 안정성과 성공 여부를 판단하는 중요한 요소가 된다 (Han et al., 1999). 수혈의 위험 요소 중 하나인 적혈구 항원에 의한 동종면역 (alloimmunization) 반응은 임신이나 수혈 등을 통하여 타인의 적혈구 항원에 노출되었거나, 경우에 따라서는 면역학적 자극이 없이 동종면역 반응을 일으킬 수 있다 (Taswell et al., 1981).

동종면역반응에 의해 생긴 적혈구 동종항체는 항-A, 항-B와 같이 확실히 예측할 수 있는 항체가 아니라, 검사를 해보기 전에는 그 존재를 예측할 수 없기 때문에 불규칙항체 (irregular antibody), 또는 비예기항체 (unexpected antibody)라고 한다. 이러한 불규칙항체의 존재는 혈액형 결정이나 교차 시험 (crossmatching)을 어렵게 하고, 불규칙항체가 발견되지 않은 채로 상응하는 적혈구 항원을 수혈 받았을 때에는 심한 수혈부작용을 유발할 수 있으므로 이들에 대한 불규칙항

체 선별검사 (irregular antibody screening test) 및 동정 (identification)은 수혈전 검사의 중요 항목으로 인식되고 있으며, 임상적으로 의의가 있는 적혈구 동종항체는 다회 수혈자의 30% 이상에서 발생하고 있어 (Rosse et al., 1990; Fluit et al., 1990), 장기간 수혈 치료를 요하는 환자에게 큰 문제가 될 수 있다. 또한 지연성 용혈성 수혈부작용 (delayed hemolytic transfusion reactions: DHTR)의 원인이 되며, 최근 예민도가 높아진 불규칙항체 선별검사로 인해 지연성 혈청학적 수혈부작용 (delayed serological transfusion reactions: DSTR)의 빈도가 증가하고 있다.

적혈구 항원에 의한 동종항체의 생성은 수혈자 (recipient)와 공혈자 (donor) 사이의 유전학적인 불일치의 결과이며, 이질적인 적혈구 항원의 노출과 그것의 면역원성에 달려 있다. 따라서 수혈자의 동종면역의 위험은 수혈자의 성별, 나이, 그리고 잠재적인 질병 (underlying disease) 뿐만 아니라 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수에 따라 영향을 받을 것으로 사료된다 (Floss et al., 1986; Rosse et al., 1990; Fluit et al., 1990; Coles et al., 1981).

본 연구에서는 D 의료원에서 25개월 동안 농축적혈구 수혈 예정환자 및 수혈환자에게 10일 간격으로 2회 이상 시행한 불규칙항체 선별검사서 음성에서 양성으로 전환되어 동종면역이 확인된 38명의 환자들을 대상으로 적혈구 항원에 대한 동종면역반응에 의해 어떠한 불규칙항체가 생성되었는지, 그 종류와 빈도, 항체의 지속성 및 임상적 의의에

*논문 접수: 2006년 1월 18일

수정재접수: 2006년 3월 3일

[†]교신저자: 김위중, (우) 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3가 1, 동아대학교의료원 진단검사의학과
Tel: 051-240-5328, Fax: 051-255-9366
e-mail: wejong66@hanmail.net

대해 분석하고, 장기적인 반복 수혈이 예상되는 환자에게서 불규칙항체 선별검사의 적절한 검사 시행 간격을 제시해 보고자 본 연구를 수행하였다. 또한 불규칙항체의 생성에 영향을 미치는 인자들 중에서 수혈자의 성별, 나이, 질환별로 분석하고 적혈구 수혈량 (units), 수혈기간 (days) 및 수혈횟수 (times) 등을 분석하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2003년 2월부터 2005년 3월까지 D 의료원에서 농축적혈구 수혈 예정환자 및 수혈환자에게 10일 간격으로 시행한 총 17,365건 (11,372명)의 불규칙항체 선별검사 (DiaMed AG)에서 양성을 보였던 155명에 대해 임상적 특성과 검사실적에 대하여 후향적으로 분석하였다. 그 중 2회 이상의 불규칙항체 선별검사를 실시하였던 5,993명의 환자들 중에서 선별검사 결과가 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역이 확인된 38명의 환자들의 질환별, 동종항체의 종류, 적혈구 수혈, 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도, 선별검사 음성과 양성 사이의 적혈구 수혈량과 수혈기간 및 수혈횟수, 항체역가가 감소하여 선별검사 양성에서 음성으로 전환된 항체의 종류와 기간 등에 대해 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 불규칙항체 선별검사 (Irregular antibody screening test)

원주응집법 (column agglutination technology)에 의한 항체 선별검사로서 LISS/Coombs gel card (DiaMed AG, Switzerland)에 screening cell인 0.8% ID-DiaCell I 및 II를 각각 50 µl씩 micro tube에 주입하고 환자혈청 25 µl를 가하여 37°C에 15분간 방치한 후 ID-Centrifuge 6S (DiaMed AG, Switzerland)를 이용해서 1,175 rpm에서 10분간 원침한 후에 반응된 혈구의 침강양상을 관찰하여 반응강도에 따라 음성, ±, 1+, 2+, 3+ 및 4+로 판독하였다. 모든 적혈구가 원주의 바닥에 가라앉으면 결과를 음성으로 판정하였고, 적혈구가 원주의 제일 상부에 응집되면 4+로 판정하였다. 나머지 결과는 제조사의 지침 및 0~4+ grading system을 이용해서 판정하였다. 이때 ± 이상의 반응을 보인 환자에 대해서는 불규칙항체 동정검사 (Irregular antibody identification test), 직접 항글로불린 검사 (Direct Antiglobulin Test, DAT), 간접 항글로불린 검사 (Indirect Antiglobulin Test, IAT), 자가 대조 검사 (Autologous Control, A/C) 등을 시행하였다.

2) 불규칙항체 동정검사 (Irregular antibody identification test)

(1) LISS/Coombs 카드

불규칙항체 선별검사와 같은 방법으로 11가지 혈구패널로 구성된 동정혈구를 이용해서 검사를 시행하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

(2) NaCl/Enzyme 카드

Neutral gel이 들어 있는 micro tube에 papain으로 처리된 Set ID-DiaPanel P (DiaMed AG, Switzerland)를 각각 50 µl씩 넣고 환자혈청 25 µl를 첨가하였다. 결과 판정은 LISS/Coombs 카드와 동일한 방법으로 반응시킨 후 판독하였다.

(3) 직접 항글로불린 검사 (Direct antiglobulin test, DAT)

LISS/Coombs (polyvalent) card의 micro tube에 1,000 µl Diluent II (LISS) 용액에 환자 적혈구 10 µl 또는 전혈 20 µl를 부유시킨 1% 혈구 부유액 (cell suspension) 50 µl를 주입하고 1,175 rpm에서 10분간 원침한 후에 반응된 혈구의 응집양상을 관찰하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

(4) 자가 대조 검사 (Autologous Control, A/C)

(1) LISS/Coombs 카드

LISS/Coombs (polyvalent) card의 micro tube에 1,000 µl Diluent II (LISS) 용액에 환자 적혈구 10 µl 또는 전혈 20 µl를 부유시킨 1% 혈구 부유액 (cell suspension) 50 µl를 주입하고 환자혈청 25 µl를 가한 후 1,175 rpm에서 10분간 원침한 후에 반응된 혈구의 응집양상을 관찰하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

(2) NaCl/Enzyme 카드

LISS/Coombs (polyvalent) card와 동일한 방법으로 시행하였으며 Diluent I (Bromelin) 25 µl를 추가로 넣는다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

3. 자료의 분석

연구 결과는 통계 프로그램인 Microsoft Excel (Microsoft, USA)과 SPSS (version 12.0, SPSS Inc., IL, USA)을 이용하여 분석하였으며, 적혈구 수혈과 항체의 특이성과의 비교 분석, 적혈구 수혈과 질환군과 비교 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 분석 결과는 P value가 0.05 이하인 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 동종면역반응에 의한 동종항체 생성

연구 기간 중 총 11,372명 (17,365건)의 환자가 40,388 단위의 농축적혈구를 수혈 받았다. 그 중에서 2회 이상의 불규칙항체 선별검사를 실시하였던 5,993명의 환자들 중 38명에

서 수혈 후 선별검사가 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역반응이 확인되었다. 동종면역반응이 확인된 38명의 환자들 중 항체동정검사를 시행한 결과, 24명에게서 항체 특이성이 동정 되었으며, 14명의 환자에서는 항체의 특이성이 밝혀지지 않았다. 특이성이 동정된 24명의 환자들 중 20명은 단독이성 항체였고, 2명은 두 개의 항체로 구성된 항체였고, 나머지 2명은 두 개 이상의 항체로 구성된 다발성 항체로 동정되었다. 전체 환자 11,372명 중 155명이 불규칙항체 선별 검사에서 양성을 보였으며, 불규칙항체의 발생빈도는 1.36% (155/11,372) 이었다.

2. 동종면역이 발생한 환자의 빈도

25개월 동안 총 11,372명에게 10일 간격으로 불규칙항체 선별검사를 시행하였다. 그 중 2회 이상의 선별검사를 실시 하였던 5,993명의 환자들 중 38명이 선별검사 음성에서 양성 으로 전환되어 적혈구 동종면역이 발생하였으며, 동종면역이 발생한 빈도는 0.63% (38/5,993) 이었다. 선별검사서 양성을 보인 155명 중 38명이 적혈구 동종면역이 확인되었으며, 따 라서 다회 수혈환자의 동종면역의 빈도는 24.5% (38/155) 이 었다. 남자 환자들 중에 동종면역의 빈도는 0.52% (17/3,263) 이었고, 여자 환자들 중에 동종면역 빈도는 0.77% (21/2,730) 이었다 (Table 1).

3. 환자의 특성

적혈구 동종면역이 발생한 38명 중 여자 환자가 21명

Table 1. Frequency of RBC alloimmunization

Alloimmunization	Cases / Patients	Rate (%)
Alloimmunized patients	38 / 5,993	0.63
Alloimmunization rate in males	17 / 3,263	0.52
Alloimmunization rate in females	21 / 2,730	0.77
Alloimmunized rate in multiple transfused patients	38 / 155	24.5

Table 2. Clinical data of alloimmunized patients after RBC transfusion (N=38)

Disease group	No. of patients	%
Malignant tumor	13	34.2
Hematologic disease	5	13.2
Cerebrovascular disease	5	13.2
Hapato-biliary disease	5	13.2
Infectious disease	4	10.5
Renal disease	3	7.9
Cardiopulmonary disease	3	7.9
Total	38	100.0

(55.3%), 남자 환자가 17명 (44.7%) 이었고, 평균 연령은 54.1 세 (범위 16~74) 이었다. 질환별로 분류하였을 때 악성종양 환자 13명 (34.2%), 혈액질환 환자 5명 (13.2%), 뇌혈관질환 환자 5명 (13.2%), 간·담도질환 환자 5명 (13.2%), 감염성질환 환자 4명 (10.5%), 신장질환 환자 3명 (7.9%), 심장·순환 기질환 환자 3명 (7.9%)으로 악성종양 환자에서 적혈구 동종면역의 빈도가 높게 차지하였다 (Table 2).

4. 적혈구 동종항체의 종류 및 빈도

동정된 동종항체들을 나누어 보면 항-E 15명, 항-E+c 2명, 항-C 2명, 항-D 1명, 항-Jk (a) 1명, 항-Le (a) 1명, 두 개 이상의 항체로 구성된 다발성 항체가 2명 이었고, 특히 항체를 동정하지 못한 예가 14명 이었다. 동종항체 빈도는 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 20명 (52.6%)으로 가장 그 빈도가 높았고, 다음으로는 비특이 항체가 14명 (36.8%), 다발성 항체 2명 (5.3%), Kidd와 Lewis가 각각 1명으로 2.6%씩 차지하였다 (Table 3).

5. 동종면역반응에 영향을 미치는 인자들

동종면역이 발생한 38명의 마지막 불규칙항체 선별검사

Table 3. Specificity of the alloantibodies detected post transfusion

System	Antibody specificity	No. of patients (N=38)	Percentage (%)
Rh	anti-E	15	39.5
	anti-D	1	2.6
	anti-C	2	5.3
	anti-E+c	2	5.3
	anti-Jk(a)	1	2.6
Kidd	anti-Le(a)	1	2.6
Lewis	anti-Le(a)	1	2.6
Multiple	anti-C+e+Jk(a)+Le(a)+Le(b)	1	2.6
	anti-E+Other antibodies	1	2.6
Unidentified [†]	NA*	4	10.5
	NA+Autoantibody	3	7.9
	Autoantibody	7	18.4

* Nonspecific alloantibody

[†] Specificity was not identified; however, the antibody was demonstrated to be IgG using a monospecific antiglobulin reagent

Table 4. Average transfusion data for RBC alloimmunized patients

Transfusion	Alloimmunization	
	After the first AST*	After the last AST
Number (units)	12.8	3.7
Period (days)	329.4	56
Frequency (times)	5.2	1.7

* Antibody Screening Test

Table 5. RBC transfusion according to antibodies specificity

Antibody specificity	Transfusion					
	Number (units)		Period (days)		Frequency (times)	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
anti-E	4	1~10	40	14~178	2	1~3
anti-D [†]	5	1~5	24	1~24	3	1~3
anti-Jk(a)	6	1~6	13	1~13	3	1~3
anti-C	2	1~2	34	29~38	1	1~1
Le(a)	6	1~6	18	1~18	3	1~3
anti-E+c	3	2~3	65	20~109	2	1~2
anti-E+Other antibodies	11	1~11	37	1~37	3	1~3
C+e+Jk(a)+Le(a)+Le(b)	2	1~2	178	1~178	1	1~1
NA*	3	2~4	32	20~143	3	1~3
NA+Autoantibody	2	2~8	16	10~19	2	1~4
Autoantibody	2	1~12	22	7~47	1	1~3
Total	3	1~12	32	1~178	2	1~4

* Nonspecific alloantibody, † 10 units of D-incompatible platelet concentrate transfused

Table 6. Antibodies specificity and transfusion date for RBC alloimmunized patients

Antibody type	Rh system antibodies (N=21)	Other antibodies (N=17)
Transfusion		
Number (units)	3.81±2.56	3.65±2.87
Period (days)*	71.57±57.12	39.94±47.29
Frequency (times)	1.67±0.91	1.76±1.03

*: P<0.05

음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈량은 평균 3.7단위 (범위 1~12) 이었고, 수혈기간은 평균 56.0일 (범위 7~178), 수혈 횟수는 평균 1.7회 (범위 1~4) 이었다.

처음 적혈구 수혈 후 선별검사서 양성 이 되기까지 총 적혈구 수혈량은 평균 12.8단위 (범위 1~73) 이었고, 수혈기간은 평균 329.4일 (범위 7~3,754), 수혈횟수는 평균 5.2회 (범위 1~37) 이었다 (Table 4). 마지막 선별검사 음성 이전에 적혈구를 수혈 받은 환자는 19명으로 적혈구 수혈량은 평균 9.1단위 이었고, 농축혈소판을 수혈 받은 환자는 11명으로 농축혈소판 수혈량은 평균 7.8단위 이었다. 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 1.08+, 1.97+, 그리고 0.45+ 이었다.

6. 항체 특이성과 적혈구 수혈

항체 특이성에 따라 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수는 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 3단위 (범위 1~12) 이었고, 수혈기간이 32일 (범위 1~178), 수혈횟수는 2회 (범위 1~4) 이었다. 처음 적혈구 수혈 후 선별검사서 양성 이 되기까지 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 8단위 (범위 1~73) 이

Table 7. Disease group and transfusion date for RBC alloimmunized patients

Disease group	Malignant diseases (N=15)	Other diseases (N=23)
Transfusion		
Number (units)	2.80±1.42	4.35±3.11
Period (days)*	76.47±61.43	45.00±47.01
Frequency (times)	1.53±0.74	1.83±1.07

*: P<0.05

었고, 수혈기간이 45일 (범위 1~3754), 수혈횟수는 3회 (범위 1~37) 이었다 (Table 5).

적혈구 동종면역반응에 의해 발생한 Rh 계열의 동종항체와 Rh 계열 이외의 동종항체와 적혈구 수혈을 비교 분석한 결과 수혈기간에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 (P<0.05), 수혈량과 수혈횟수에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 6). 적혈구 수혈량, 기간 및 횟수는 마지막 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈이다.

7. 질환군과 적혈구 수혈

악성 질환과 비악성 질환의 적혈구 수혈을 비교 분석한 결과 수혈기간에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 (P<0.05), 수혈량과 횟수에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 7) 적혈구 수혈량, 기간 및 횟수는 마지막 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈이다.

8. 질환군과 동종항체의 분석

질환별 항체의 종류를 분석한 결과 악성종양 환자 13명 중 단일 항체 9명, 다발성 항체 1명, 비특이 항체 2명, 자가 항체 1명 이었고, 혈액질환 환자 5명 중 단일 항체 1명, 두 개

Table 8. Number of patients with antibodies in relation to disease group

Disease group	One antibody	Two antibodies	>2 antibodies	NA*	NA or/and AA†	AA*	Total
Malignant tumor	9	.	1	2		1	13
Hematologic	1	1			2	1	5
Cerebrovascular	1				1	3	5
Hapato-biliary	3	1	1				5
Infectious	2			1		1	4
Renal	2			1			3
Cardiopulmonary	2					1	3

* Nonspecific alloantibody, † Autoantibody

Table 9. Antibody detectability in nine patients with undetectable antibodies

Antibody specificity	Agglutination grade	Time in months to become undetectabl			
		<1	1~4	4~8	>8
E	1+			1	
D	2+		1		
JK(a)	2+	1			
C+e+Jk(a)+Le(a)+Le(b)	2+			1	
NA*	1+ ~ 2+	1	1		
NA+Autoantibody	2+	1	1		
Autoantibody	±		1		

* Nonspecific alloantibody

로 구성된 항체 1명, 비특이 항체 또는 자가 항체 2명, 자가 항체 1명 이었고, 뇌혈관질환 환자 5명 중 단일 항체 1명, 비특이 항체 또는 자가 항체 1명, 자가 항체 3명 이었고, 간·담도질환 환자 5명 중 단일 항체 3명, 두 개로 구성된 항체 1명, 다발성 항체 1명 이었고, 감염성질환 환자 4명 중 단일 항체 2명, 비특이 항체 1명, 자가 항체 1명 이었고, 신장질환 환자 3명 중 단일 항체 2명, 비특이 항체 1명 이었고, 심장·순환기질환 환자 3명 중 단일 항체 2명, 자가 항체 1명 이었다 (Table 8).

9. 항체의 지속성

불규칙항체 선별검사 양성에서 음성으로 전환된 환자가 9명 (23.7%) 이었고, 항체 종류는 항-E 1개, 항-D 1명, 항-Jk(a) 1명, 다발성 항체 1명, 특이성을 동정하지 못한 비특이 항체 5명 이었다.

선별검사 양성에서 음성으로 전환된 기간은 평균 64.2일 (범위 15~220) 이었고, 평균 응집강도는 2+ (범위 1~2+) 이었고, 항-E와 다발성 항체는 4~8개월, 항-D는 1~4개월, 항-Jk(a)는 1개월 미만, 비특이 항체 5명 중 2명은 1개월 미만, 3명은 1~4개월 동안 항체가 지속되다가 음성으로 전환되었다 (Table 9).

고 찰

적혈구 표면에는 수많은 항원들이 존재하며, 이들의 표현형은 사람마다 달라서 수혈할 때 기타 혈액형까지 맞춰서 수혈하는 것은 불가능하므로 수혈에 의한 적혈구 항원 노출은 불가피할 것이고, 이에 따라 수많은 적혈구 동종항체 (alloantibody)들이 생성될 것이므로 수혈이 거듭 될수록 적합한 적혈구를 찾기 어려워 안전한 수혈이 점점 어려워질 것이다. 그러나 다행히 ABO 및 Rh (D) 이외의 적혈구 항원들은 면역원성 (immunogenicity)이 낮아서 적혈구 동종항체가 잘 생성되지는 않는다. 간혹 적혈구 동종항체가 생성되더라도 적혈구 항원에 대한 해당 항체의 존재 유무는 교차시험, 항체선별검사 또는 동정검사 등을 실시하여야만 알 수 있다. 이같이 예측할 수 없는 항체들을 비예기항체 (unexpected antibody) 또는 불규칙항체 (irregular antibody)라 하는데 대부분의 불규칙항체는 임신이나 수혈 등에 의하여 생성되는 면역 항체이나 일부는 자연 발생적으로도 생길 수 있다. 불규칙항체 가운데 Rh, Duffy, Kidd 및 Kell 항원군에 대한 항체들은 급성 또는 지연성 수혈부작용 및 신생아 용혈성 질환이 일어날 수 있으므로 임상적으로 매우 중요하다.

최근 우리나라에서도 수혈 예정환자에서 대부분 불규칙항체 선별검사를 시행하고 있는 추세이며, 적혈구 항원에 대한 임상적으로 중요한 동종항체를 검출하기 위해서 37°C에서 불규칙항체 선별검사가 시행되어야 하며, 검사에 이용되는 적혈구는 임상적으로 중요한 모든 항원을 포함하여야 한다 (Han et al., 1999). 미국 식품 의약국 (FDA)에서는 D, C, E, c, e, M, N, S, s, P₁, Le^a, Le^b, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, 및 Jk^b 등 18개 항원을 반드시 포함하는 적혈구 항원 패널을 제시하였다 (FDA Code of federations. 2001). Rh, K, Jk, Fy, MNSs 항원들은 용량 효과 (dosage effect)를 보여 항체의 반응도에 차이를 보일 수 있다. 따라서 anti-Jk^a 검출을 위해서는 Jk (a+b-)의 이형 집합체 적혈구 보다 Jk (a+b-) 동형 집합체가 포함되어야 한다. 또한 본 연구에서는 포함되지 않은 동양인에게 높은 빈도를 보이는 Di^a (+) 혈구를 포함시키는 것이 필요하다.

미국 혈액은행협회에서는 수혈전 검사 (pretransfusion test) 에 ABO 및 Rh (D) 혈액형 검사와 불규칙항체 선별검사를 시행하도록 기준에 명시하고 있다 (Menitove J. 1999). 그러나 국내에서는 이와 같은 검사들의 보험급여가 인정되지 않아 각 기관별로 연구 목적 외에는 불규칙항체 선별검사를 시행하지 못하다가 1998년부터 수혈 예정환자에서 입원기간 중 1회에 한해 이에 대한 보험급여가 인정됨에 따라, 최근 국내의 대학병원 및 3차 의료기관들을 중심으로 불규칙항체 선별검사가 수혈전 검사 패널에 포함되어지면서 이런 불규칙항체에 의한 수혈부작용을 보다 적극적으로 예방할 수 있게 되었다. 수혈로 인한 부작용을 최소화하고, 수혈 안전성을 높이기 위해서는 동종면역반응에 대한 활발한 연구와 정책적 고려가 반드시 필요하다고 사료된다. 그러나 적혈구 동종면역에 관한 연구는 국내 여러 보고자들에 의해서 지역별, 병원별 그리고 환자군 별로 어떤 불규칙항체들이 주로 생성되었는지에 대해서 보고 되었으나, 모두 불규칙항체 선별 및 동정검사 결과를 후향적으로 분석한 결과나 이들에 의한 급성 및 지연성 용혈성 수혈반응의 증례 보고들이 대부분을 차지하고 있다 (Lee et al., 1986; Han et al., 1989; Kim et al., 1990; Kim et al., 1993; Song et al., 1998; Jung et al., 2001; Kim et al., 2001).

본 연구에서 적혈구 동종면역의 빈도는 0.63% 이었으며, 불규칙항체의 검출빈도는 1.36% 이었다. 불규칙항체 선별검사서 양성을 보인 155명 중에 38명이 적혈구 동종면역반응이 확인되었으며, 따라서 다회 수혈환자의 동종면역의 빈도는 24.5% 이었다. 이와 같은 결과로 볼 때 D 의료원의 불규칙항체의 검출빈도 1.36%는 국내 의료기관들에서 보고 되어진 0.3~1.73%와 비교하여 큰 차이를 발견할 수 없었다 (Kim et al., 1990; Kim et al., 1993; Song et al., 1998; Jung et al., 2001; Kim et al., 2001). 수혈 후 적혈구 동종면역이 일어난 빈도는 외국의 경우에 보고자들에 따라 다양한 차이가 있는데, Hewitt 등 (1988)의 연구에서는 0.5% 빈도로 보고 되었고, Heddle 등 (1995)의 연구에서는 수혈전 동종항체의 검출이 없던 사람이 수혈 후 2.6%까지 지연성 혈청학적 수혈반응을 포함한 동종면역이 일어났다고 하였으며, 최근에는 국내의 Park 등 (2005)의 연구에서 0.89% 빈도로 보고 되었다. 이와 같이 보고자들에 따라 다양한 빈도의 차이를 보이는 것은 연구 고안의 성격, 추적 관찰 기간의 차이, 그리고 수혈 받은 환자군에 따라 다른 것으로 알려져 있으며, 일부는 인종적인 특성에 기인한 것으로 생각되지만 본 연구의 동종면역반응에 의한 동종항체 생성 비율은 0.63%로 Hewitt 등 (1988), 박 등 (2005)의 보고와 비교하여 차이가 없었으며, 기존의 외국의 보고 비율인 1~1.6% (Brecher, 2002)와 비교하여 비교적 적정한 수준인 것으로 생각된다. 그러나 Heddle 등 (1995)의 연구에서의 2.6%와 비교해서는 4배 정도의 상

당한 차이를 보였다. 또한 다회 수혈자의 동종면역의 빈도는 Rosse 등 (1990), Fluit 등 (1990)의 연구에서 장기간 수혈 치료를 필요로 하는 다회 수혈자의 30% 이상에서 동종면역이 발생한다고 보고 되었으며, Pineda 등 (1999), Vichinsky 등 (2001)도 다회 수혈자의 20~60%에서 동종면역이 발생한다고 보고 되었다. 이와 같은 보고는 본 연구에서의 다회 수혈자의 동종면역 발생빈도 24.5%와 비교하여 차이가 없었다.

동종면역반응이 일어난 환자들의 구성이 남자에 비해 여자, 나이가 많은 사람, 다회 수혈력을 의심할 수 있는 악성 종양 환자, 그리고 수혈량이 많은 경우 동종면역반응이 더 잘 일어난다는 보고를 다시 한번 확인할 수 있었다 (Fluit et al., 1990; Hahn et al., 1999; Redman et al., 1996). 동정된 적혈구 동종항체의 종류에서도 다양한 차이를 보이는데 Heddle 등 (1995)의 연구에서는 항-E, 항-Jk^a 그리고 항-K가 높은 빈도로 동정되었다. 이와 비교하여 본 연구에서는 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 52.6%로 가장 그 빈도가 높았고, 다음으로는 특이 항체를 동정하지 못한 경우가 36.8% 이었고, 다발성 항체가 5.2%, Lewis 계열의 항-Le (a)와 Kidd 계열의 항-Jk^a가 각각 2.6% 검출 되었다. 그러나 이전의 시험관법에 의한 보고들은 Lewis 계열 항체를 한국인에서 가장 흔하게 동정되는 항체로 보고한 반면 (Han et al., 1989; Kim et al., 1990; Kim et al., 1993; Song et al., 1998), 최근 국내의 보고자들에 의하면 예민도가 높아진 새로운 검사법으로 인하여 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 28.9%에서 최근에는 84.1% 까지 높은 비율로 검출 되었는데 (Jung et al., 2001; Kim et al., 2001), 이는 microcolumn agglutination법이 기존의 시험관법에 비해 Rh 계열의 항체 검출율이 우수하고 Lewis 계열의 검출율이 낮다는 보고도 확인할 수 있었다 (Trophilme et al., 1995).

본 연구에서 Rh 계열의 항체 검출 빈도 52.6%는 Heddle 등 (1995)의 연구와 국내 의료기관의 보고와 비교하여 큰 차이는 없었다. 또한 Rh 계열의 항체가 높은 빈도로 발견되는 것은 국내의 Rh 항원의 빈도에서 CDe형 38.0%, CcDEe형 34.2% 순으로 나타나기 때문에 (Han et al., 1999), 이 두 가지 표현형이 만날 확률이 가장 높고, 그러한 경우 표현형이 CDe형인 사람은 항-E 항체에 감작된 경우 항-c 항체에 대한 동종면역의 고 위험군으로 분류된다 (Walker et al., 1989; Shirey et al., 1994).

즉 CDe 표현형을 갖는 사람은 E 항원 뿐 아니라 c 항원에 대한 노출이 될 가능성도 높기 때문이다. 더욱이 c 항원에 대한 동종면역 과정에서 항-c 항체는 항-E 항체와는 달리 매우 낮은 역가로 환자의 혈청에 존재하기 때문에 수혈전 통상적인 항체선별검사에 항-E 항체만 동정되어 항-c 항체에 의한 지연성 수혈부작용이 발생하는 경우도 종종 보고 되고 있다 (Dameshek et al., 1993). 따라서 항-c 항체에 의한 지연

성 용혈성 수혈부작용이나 2차 감각 방지를 위해서는 항-E 항체가 검출된 경우에는 환자의 Rh 아형 검사를 시행하여 Rh 항원의 표현형이 CDe형인 경우 수혈할 혈액의 Rh 아형 검사를 실시하여 E 항원 뿐 아니라 c 항원 음성인 혈액을 찾아 수혈하는 것이 필요하다.

혈액을 수혈 받은 후 동종면역 (alloimmunization) 반응은 적혈구 면역원성 (immunogenicity)에 따라 큰 차이를 보이는데 Shirey 등 (1994)은 어떤 항원을 가지지 않은 사람이 그 항원 양성 혈액을 1회 수혈 받았을 때 동종항체를 생성할 확률은 Rh D 항원의 경우 50%, Kell 항원의 경우 5%, Rh D 이외의 Rh 항원 (Rh c, Rh E, Rh C, Rh e)의 경우 4%, Duffy 항원의 경우 0.5%, Kidd 항원의 경우 0.2% 정도라고 하였다. 또한 적혈구 동종면역의 위험은 각 항원의 상대적 빈도, 항원성 (antigenicity), 수혈 등에 의한 항원의 노출 빈도와 그 시기 등에 의해 결정되는데 Giblett (1961)는 1 unit의 혈액을 수혈 받은 후 한 가지 또는 그 이상의 항체가 생성될 가능성은 약 1%라고 하였고, Lostumbo 등 (1966)도 1 unit의 수혈이 동종면역의 위험을 1%씩 상승시킨다고 하였다. 그러나 Wallace 등 (1965)은 개심술로 평균 17 units 이상을 수혈 받은 환자에서 적혈구 항원에 의한 동종면역의 위험도는 1 unit을 수혈 받은 환자의 위험도 보다 크지 않다고 하여 수혈 혈액량과 동종면역에 의한 항체의 출현 빈도와와의 관계는 명확하지 않다고 하였다.

본 연구 대상자 중에서도 약 3년 동안 수혈횟수가 10회 이상, 적혈구 40 units 이상을 수혈을 받고 동종면역이 일어난 2예가 있는 반면 첫 번째 수혈에서 농축적혈구 2 units를 수혈 받고 일주일 후에 동종면역이 일어난 1예도 있었다. 따라서 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수와 동종항체의 생성과의 관계는 아직까지 명확하지 않으며, 적혈구 동종면역은 첫 번째 적은 개수 (unit)의 수혈에도 충분히 일어날 수 있다고 보고 되었다 (Rosse et al., 1990; Fluit et al., 1990).

D 의료원의 경우 처음 적혈구 수혈 후 적혈구 동종항체가 생성되기까지 총 적혈구 평균 수혈횟수는 5.2회 이었고, 마지막 선별검사 음성에서 양성으로 전환된 기간 사이의 적혈구 평균 수혈횟수는 1.7회인 것을 확인할 수 있었고, 동종면역이 확인된 38명 중 마지막 선별검사 음성에서 양성으로 전환된 기간 사이의 적혈구 수혈횟수가 3회 이상인 다회 수혈 환자도 10명이나 있는 것으로 확인되었다. 이러한 환자들에 추가적인 항체선별검사가 필요하지만, 국내에서는 입원환자에서 항체선별검사가 1회만 인정되는 보험급여 문제 등으로 다회 수혈환자의 추가적인 선별검사가 어려운 현실이다. 따라서 많은 의료기관에서 항체선별검사 없이 실은 식염수법을 이용해서 ABO 및 Rh (D) 혈액형 적합혈액을 수혈 받게 되고 이런 환자에서 치명적인 용혈성 수혈부작용을 초래할 수 있다.

이런 이유로 외국의 항체선별검사 시행 간격은 3일로 권고하고 있어 한국에서도 반복적인 수혈이 필요한 경우 추가적인 선별검사가 필요하다고 생각된다 (Pineda et al., 1999). 현재 한국의 의료현실과 동종면역반응의 빈도 그리고 평균 적혈구 수혈횟수 등을 고려해 볼 때 최소 5일 간격으로 항체 선별검사를 시행하는 것이 안전한 수혈을 위해 필요하다고 생각되며, 이를 위해 추가적인 항체선별검사를 보험급여에서 인정해 주는 것이 필요하다고 사료된다.

또한 보다 안전한 수혈을 위해서는 이미 동종면역반응에 의한 불규칙항체가 형성된 환자들에 대한 영구적인 기록을 남길 뿐만 아니라 이러한 정보를 모든 의료기관에서 공유할 수 있는 전산시스템 도입이 보다 절실하다고 사료된다.

REFERENCES

- Brecher ME. Technical Manual. 14th ed. 2002. p 410. American Association of Blood Bank. Bethesda. MD, USA.
- Coles SM, Klein HG, Holland PV. Alloimmunization in two multitransfused patient populations. *Transfusion* 1981. 21: 462-466.
- Dameshek W, Levine P. Isoimmunization with Rh factor in acquired hemolytic anemia. *N Engl J Med.* 1993. 228: 641-644.
- FDA Code of federations. 2001 (revised annually). Government printing office. Washington DC, USA.
- Floss AM, Strauss RG, Goeken N, Knox L. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986. 26: 419-422.
- Fluit C, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 1990 30: 532-535.
- Giblett ER. Critique of theoretical hazard of inter vs. intra racial transfusion. *Transfusion* 1961. 1: 233.
- Hahn KS, Park MH, Kim SI. *Transfusion Medicine.* 1999. pp 173-291. Korea Medical Publishing Co. Seoul, Korea.
- Han KS, Oh WI, Park MH, Kim EC, Kim SI. Irregular blood group antibodies in korean. *Kor J Hematol.* 1989. 24: 145-153.
- Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to Determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol.* 1995. 91: 1000-1005.
- Hewitt PE, MacIntyre EA, Devenish A, Bowcock SJ, Contreras M. A prospective study of the incidence of delayed haemolytic transfusion reaction following perioperative blood

- transfusion. *Br J Haematol.* 1988. 69: 541-544.
- Jung TK, Lee NY, Bae HG, Kwon EH, Park SH, Suh JS. Unexpected antibody positivity with the LISS/Coombs gel test. *Kor J Blood Trans.* 2001. 21: 422-425.
- Kim BS, Kim HO, Song KS, Lee SU. Frequency of irregular antibodies detected by type and screen procedure. *Kor J Blood Trans.* 1990. 1: 47-50.
- Kim HH, Lee EY, Son HC. The incidence of unexpected antibodies with the using column agglutination test. *J Pusan Natl Univ Hosp.* 2001. 15: 201-208.
- Kim HO, Won DI, Kwon OH. The frequencies of unexpected antibodies in transfusion candidates and selection of cross-matching method. *Kor J Blood Trans.* 1993. 4: 35-41.
- Lee MH, Cho HI, Kim SI. A study on blood group antibodies in the Korea. *Kor J Hematol.* 1986. 32: 243-256.
- Lostumbo MM, Holland PV, Schmidt PJ. Isoimmunization after multiple transfusion. *New Eng J Med.* 1966. 275: 141.
- Menitove J. Standards for blood bank and transfusion service. 19th ed. 1999. 58-59. American Association of Blood Bank. Bethesda, MD, USA.
- Park TS, Chang CH, Chung JS, Cho H, Lee EY, Son HC, Kim HH. The frequency and clinical significance of delayed serological transfusion reactions in Korean population. *Kor J Blood Trans.* 2005. 16: 20-31.
- Pineda AA, Vamvakas EC, Golden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999. 39: 1097-1103.
- Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. *Vox Sang.* 1996. 71: 216-220.
- Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moehr J, Wang W, Levy PS. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990. 76: 1431-1437.
- Shirey RS, Edsards RE, Ness PM. The risk of alloimmunization to c(Rh4) in R₁R₁ patients who present anti-E. *Transfusion* 1994. 34: 756-758.
- Song DH, Moon IS, Hong SJ, Park JH, Kim JG, Jeon DS. Frequency and distribution of unexpected antibodies of Koreans. *Kor J Blood Trans.* 1998. 9: 191-200.
- Stroup M. Blood group antigen and antibody. 1982. 174. Ortho diagnostic systems Inc. Raritan, New Jersey, USA.
- Taswell HF, Pineda AA, Moore SB. American Association of Blood Bank: Technical Manual. 14th ed. 1981. Washington DC, USA.
- Trophilme C, Becker AM, Jaffard HP. Irregular antibodies. A comparative study of 2 series of 20,000 subjects: one with a conventional identification test, the other with gel-test. *Transfus Clin Biol.* 1995. 2: 189-199.
- Vichinsky EP, Luban NL, Wright E. Prospective RBC phenotype matching in a stroke prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001. 41: 1086-1092.
- Walker TH, Lin DT, Hartrick MB. Alloimmunization following blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med.* 1989. 113: 254-261.
- Wallace JM, Henry JB. Isoimmunization after massive transfusion for open heart surgery. *Transfusion* 1965. 5: 153.