

영남대학교병원에서 동정된 비예기 항체의 빈도 및 분포: 2002년 1월에서 2006년 12월까지 최근 5년간의 경험

조희순 · 이채훈 · 김경동
영남대학교 의과대학 진단검사의학교실

The Frequency and Distribution of Unexpected Antibodies at Yeungnam University Hospital : Recent Five Years Experience from January, 2002 to December, 2006

Hee Soon Cho, Chae Hoon Lee, Kyung Dong Kim

*Department of Laboratory Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

— Abstract —

Background : Unexpected antibodies can cause hemolytic transfusion reaction or decrease the survival of transfused red blood cells. Type and screen is recommended for efficient transfusion, so we perform antibody screening test for pre-transfusion test. In this study, we investigated the frequency and distribution of unexpected antibodies at Yeungnam University Hospital during recent 5 years.

Methods : We analyzed the results of 28,944 antibody screening test that were performed for preparation of packed red cells from 2002 to 2006. Screening and identification of unexpected antibodies were carried out using a column agglutination method with the DiaMed ID system.

Results : Unexpected antibodies were detected from 234 samples (0.84%) out of 28,944 samples. After exclusion of samples from same patients, 185 patients had unexpected antibodies. Identification of unexpected antibodies were performed from 108 patients. Antibody that was detected most frequently was anti-E (36.1%), followed by anti-C and anti-Le^a (6.5%), anti-c (4.6%), anti-D (3.7%), anti-Jk^b (3.0%), anti-Jk^a, anti-S, anti-Xg^a (1.9%), anti-e, anti-Fy^a, anti-M, anti-Js^a and anti-Lu^b (0.9%). 15 patients (13.9%) had autoantibodies and 20 cases (18.5%)

could not be identified by LISS/Coombs method.

Conclusion : The frequency of unexpected antibodies at our hospital was 0.84%, and the most identified unexpected antibodies were clinically significant. Therefore, antibody screening and identification tests are critical step in pre-transfusion test.

Key Words : Unexpected antibody, Type and screen, Column agglutination method

서 론

재료 및 방법

적혈구 표면에는 ABO형 이외에도 수많은 항원이 존재하며 현재까지 약 250개 이상의 혈액형 항원들이 발견되었다.¹⁾ 그 중 ABO 혈액형은 A형은 항-B를, B형은 항-A를, O형은 항-A,B를 규칙적으로 가지고 있어 이에 대한 항체를 규칙 항체 혹은 예기 항체라고 부르며, 이와 상반된 개념으로 다른 혈액형군은 검사를 하기 전에는 항체의 존재 여부와 종류를 알 수 없으므로 비예기 항체 혹은 불규칙 항체라고 부른다. 비예기 항체의 대부분은 면역항체로 수혈이나 임신 등에 의해 자신이 가지지 않은 항원에 노출되어 생기며, 급성 및 지연성 용혈성 수혈부작용의 원인이 되므로 매우 중요하다.^{2,3)}

비예기 항체를 검출하기 위해서는 선별혈구를 이용한 항체선별검사를 시행하며, 양성결과를 보인 경우 항체의 종류를 밝히기 위해 동정혈구를 이용하여 항체의 특이성을 확인하게 된다.⁴⁾ 본원에서는 안전한 수혈을 위하여 2001년부터 수혈예정환자에게서 항체선별 및 동정검사를 시행하고 있으며, 본 연구에서는 자료 수집이 가능한 2002년 1월부터 2006년 12월까지 5년간의 경험을 분석하여 보고하고자 한다.

1. 대상

2002년 1월부터 2006년 12월까지 영남대학교병원 혈액은행으로 수혈이 예정되어 수혈 전 검사로 비예기 항체 선별검사가 의뢰되거나, 간접 항글로불린 검사가 의뢰되어 양성 반응을 보인 28,944건을 대상으로 하였다.

2. 방법

비예기 항체의 선별 및 동정을 위해 검체는 혈청을 사용하였고, 검체 도착 후 1일 안에 검사를 시행하는 것을 원칙으로 하였으며, 공휴일등의 원인으로 검사가 지연될 때는 혈청 분리 후 검사 시까지 냉장보관 하였다.

항체선별검사 및 동정검사는 DiaMed-ID Micro Typing System (DiaMed AG, Switzerland)의 LISS/Coombs card, ID-DiaCell I-II 그리고 ID-DiaPanel-P를 사용하였다. 선별검사를 위해서는 LISS/Coombs card의 두 개의 원주에 각각 ID-DiaCell I, II 선별혈구를 50 µL 씩 넣고, 환자혈청을 25 µL 씩 넣어 DiaMed incubator 37 SI에서 37°C로 15분 반응 시킨 후 DiaMed centrifuge 6S에서 1715 rpm으로 10분간 원심 분리하였다. 결과는 제조사에서 권유하는대로 하단에 적혈구가 모두 가라앉으면 음성, 원주 상단에 모든 적혈구가 응집되어 있으면 4+, 그

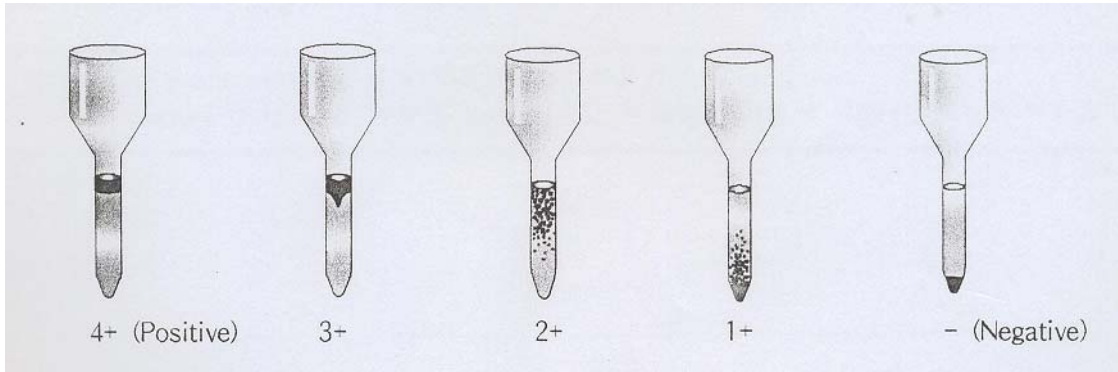


Fig. 1. Interpretation of reactivity with DiaMed agglutination gel assay.

리고 그 사이는 적혈구가 원주에 분포하는 모습에 따라 1+에서 3+로 분류하였다(Fig 1.). 선별검사서 양성을 보인 검체는 동정검사를 시행하였으며 LISS/Coombs card에 ID-DiaPanel-P 동정혈구 1~11와 자가 항체 감별을 위하여 자가대조 적혈구를 각각 50 μ L 씩 넣고, 환자혈청을 25 μ L 씩 넣어 선별검사와 동일한 방법으로 검사, 판독하였고, 동정이 되지 않는 경우는 동정불가 (unidentifiable)로 보고하였다.

비예기 항체가 분리된 환자의 성별, 연령과 진단명은 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

결 과

1. 비예기 항체의 빈도 및 종류

2002년 1월부터 2006년 12월까지 비예기항체 선별검사를 시행한 28,944건 중 234건이 양성을 보여 0.84%의 양성율을 보였으며, 동일인에 시행한 검사를 제외하면 185명이 양성이었다. 이 중 77명은 비예기 항체 동정검사를 실시하지 않았으며, 108명의 환자에서 비예기 항체 동정검사를 시행하였다. 비예기 항체 동정검사를 시행한 환자 108명 중 15명(13.9%)은

자가항체를 가지고 있었고, 한 명(0.9%)은 한랭항체로 동정되었다. 동종 비예기 항체는 항-E가 38명(36.1%), 항-C와 항-Le^a가 각각 7명(6.5%), 항-c는 5명(4.6%)에서 동정되었으며

Table 1. Distribution of unexpected antibodies in 108 patients who was carried out identification test

Antibody	No (%)
autoantibody	15 (13.9)
anti-E (alone)	36 (33.3%)
anti-C	7 (6.5%)
anti-Le ^a	7 (6.5%)
anti-D	4 (3.7%)
anti-c (alone)	3 (2.8%)
anti-Jk ^b	3 (2.8%)
anti-E + anti-c	2 (1.9%)
anti-Jk ^a	2 (1.9%)
anti-S	2 (1.9%)
anti-Xg	2 (1.9%)
anti-e	1 (0.9%)
anti-Fy ^a	1 (0.9%)
anti-Js ^a + anti-Lu ^b	1 (0.9%)
anti-M	1 (0.9%)
cold-antibody	1 (0.9%)
Unidentifiable	20 (18.5%)

이 중 2명의 환자는 항-E와 항-c를 동시에 가지고 있었다. 항-D는 4명(3.7%), 항-Jk^b는 3명(3.0%)에서 동정되었으며, 항-Jk^a, 항-S, 항-Xg^a가 각각 2명(1.9%), 항-e, 항-Fy^a, 항-M이 각각 1명(0.9%)에서 동정되었고 한 명의 환자는 항-Js^a와 항-Lu^b를 동시에 가지고 있었다. 20명(18.5%)의 환자는 동종 비예기 항체를 가지고 있었으나 LISS/Coombs 법으로 동정이 되지 않았다(Table 1).

2. 비예기 항체 양성 환자의 임상적 특성

비예기 항체 선별검사서 양성을 보인 환자 185명 중 남자는 93명, 여자는 92명이었다. 이 중 남자는 3명, 여자는 12명이 자가항체를 가지고 있어, 동종 항체를 가진 170명 중 남자는 90명, 여자는 80명으로 남녀비는 1.13:1이었다. 연령별로는 19세 이하가 1명(0.5%), 20세에서 39세까지 22명(11.9%), 40세에서 59세까지 75명(40.5%), 60세 이상이 87명(47.0%)이었다. 동종 비예기항체가 검출된 환자를 질병별로 분류하면 혈액암을 제외한 암이 40명(21.6%), 간 질환이 25명(13.5%), 뇌출혈이 15명(8.2%), 외상 14명(7.6%), 자가면역질환 13명(7.0%), 신장 질환 12명(6.5%), 심장질환 10명(5.4%), 혈액암 8명(4.3%), 혈관질환 7명(3.8%), 비종양성 혈액 질환 6명(3.2%), 일반 산모가 4명(2.2%)이었고, 기타 질환이 31명이었다.

고 찰

비예기 항체는 대개 IgG 항체로 실온에서 생리식염수에 부유된 적혈구를 응집시키지 못하므로 불완전 항체라고 부르기도 한다. 그러므로 비예기 항체에 의한 용혈성 수혈부작용을

예방하기 위해서는 수혈 전 교차시험에 반드시 37°C 항온단계와 항글로불린 단계를 포함시켜야 임상적으로 중요한 항체의 존재 여부를 확인할 수 있는데,^{4,5)} 이는 시간이 오래 걸리며 많은 수의 혈액을 항글로불린 단계까지 교차시험을 시행하려면 혈액은행의 업무량이 증가한다. 또한 항체선별검사가 미리 시행되지 않은 환자에서 교차시험만을 시행하여 혈액을 선택하면 예기치 못한 항체가 있을 경우 적절한 혈액 선택에 곤란을 겪게 되고 적절한 시기에 혈액을 공급할 수 없을 수도 있다.^{4,6)} 그러므로 불필요한 교차시험을 줄이고 효율적인 수혈지침을 위하여 모든 수혈예정환자에서 type and screen (T/S)법을 적용하여 항체선별검사를 실시하는 것이 권장되는데, T/S 법이란 수혈예정 환자의 ABO와 RhD 혈액형을 판정하고 항체선별검사를 실시하여 만약 임상적으로 의미가 있는 항체가 발견되면 이를 동정하여 이에 상응하는 항원이 없는 혈액으로 교차시험을 항글로불린 단계까지 시행하며, 항체가 없는 경우에는 혈액요청 시 ABO, RhD 형이 일치하는 혈액을 택하여 간단히 실온 생리식염수 교차시험을 실시한 후 혈액을 불출하는 것으로, 이 경우 혈액불출에 5분 정도밖에 시간이 소요되지 않으므로 미리 교차시험을 하지 않아도 환자에게 적합한 혈액을 적기에 공급할 수 있으므로 혈액은행의 업무량을 줄이면서 안전한 수혈이 이루어 질 수 있으므로,^{4,5)} 본원에서도 2001년부터 T/S법을 도입하여 적용하고 있다.

비예기 항체의 선별 및 동정 검사의 방법은 고전적으로 시험관법을 시행하였는데 여러 가지 조건에서 응집여부를 관찰할 수 있고 특별한 장비가 필요없다는 장점이 있으나, 검사자에 따라 판독이 다를 수 있고, 특히 응집이 약

한 경우 위음성으로 판독될 가능성이 많다.⁷⁾ 원주 응집법은 적혈구와 항체를 반응시켜 glass bead microparticle이나 gel을 통하여 원침시키면 응집이 일어난 적혈구는 원주의 상부에 포착되지만 응집이 일어나지 않은 적혈구는 하단에 가라앉으므로 보다 객관적인 판독이 가능하며 반응을 장시간 유지시킬 수 있다는 장점이 있다.^{7,8)} 원주 응집법에서도 반응을 증강시키기 위하여 반응촉진제를 사용할 수 있으며, 본 연구에서는 LISS/Coombs gel test를 사용하였다. LISS/Coombs gel test는 시험관법에 비해 비예기 항체의 검출 빈도가 낮은 것으로 보고되었으나 이는 실온에서 반응하는 한랭항체의 검출이 낮기 때문으로, 실제 임상적인 문제를 야기하는 온난항체의 발견율은 오히려 더 높은 것으로 알려져 있다.⁹⁾

국내에서 비예기 항체의 양성률은 연구 대상군이나 검사방법에 따라 차이가 나며, 본 연구와 같이 원주 응집법을 보인 경우는 약 0.5%에서 1.5%로 보고되고 있어,^{10,11)} 본 연구결과와 유사하였다. 비예기 항체는 주로 임신이나 수혈에 의해 자신이 가지지 않은 적혈구 항원에 노출되어 생기지만, 면역학적 자극없이 자연적으로 생기기도 한다. 비예기 항체의 종류는 항-E가 가장 많고, 항-E+c, 항-C, 항-D, 항-Le^a 등의 빈도가 높은 것으로 보고되는데,^{11,12)} Cho 등¹³⁾의 연구에 의하면 수혈경력이 있는 환자들이 없는 환자에 비해 비예기 항체 검출 빈도가 유의하고 높으며, Lee 등¹⁴⁾의 연구에서는 수혈이나 임신경력이 있는 사람은 Rh 계열 항체의 비율이 가장 높고, 경력이 없는 경우는 Lewis 계열의 항체가 가장 많았다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 동종 비예기 항체 중에서 항-E가 가장 많았다. 비예기 항체 중에는 임상

적으로 유의하지 않은 비예기 항체도 있는데 그 대표적인 예가 항-Le^a/Le^b와 항-Xg^a이다. 항-Le^a/Le^b는 대개 다른 적혈구에 의한 감각없이 형성되며 대개 IgM이지만, 때로 IgG로 구성되어있고, 항글로불린 단계에서 반응하기도 한다. 그러나 생체 내에서는 항-Lewis 항체를 수혈자가 가지고 있다 하여도 Lewis-부적합 적혈구들이 수혈자에 없는 항원을 곧 용출시켜 버리고 동시에 주입된 헌혈자의 혈장이 수혈자의 항체를 중화시켜버리므로 임상적 문제를 초래하는 경우는 드물다.⁴⁾ 항-Xg^a는 37°C에서 반응성을 나타내지만 임상적으로 유의한 용혈성 수혈부작용의 보고는 현재까지 없었다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 항-Le^a가 6.5%, 항-Xg^a가 1.9% 환자에서 동정되어 다른 연구결과와 유사한 결과를 보였으며 임상의 이해를 돕기 위해 판독적 보고가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 비예기 항체가 있음에도 불구하고 동정검사를 시행하지 않은 경우가 185명 중 77명이었으며, 동정검사를 시행했음에도 불구하고 정확한 동정이 이루어지지 않은 경우도 108명 중 20명이었다. 비예기 항체의 동정이 이루어지면 해당항원이 없는 농축적혈구의 수혈이 가능하고, 임상적으로 유의하지 않은 항체에 의해 수혈이 지연되는 것을 막을 수 있으므로 좀 더 적극적인 동정검사가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

배경: 비예기 항체는 용혈성 수혈 부작용을 일으키거나 적혈구 생존 기간을 감소시킨다. 요즘 많은 병원에서 수혈 전에 비예기 항체 선별검사를 시행하는 Type and screen법을 사용

하고 있으며 영남대학교병원에서도 모든 수혈 예정 환자에서 비예기 항체 선별검사를 시행하고 있다. 저자들은 최근 5년간 영남대학교병원에서 동정된 비예기 항체의 빈도 및 분포를 알아보고자 하였다.

방법 : 2002년 1월부터 2006년 12월까지 영남대학교병원 혈액은행으로 수혈이 예정되어 수혈 전 검사로 비예기 항체 선별검사가 의뢰된 28,944건을 대상으로 하였다. 비예기 항체의 선별 및 동정검사는 DiaMed-ID사의 LISS/Coombs card, ID-DiaCell I-II 그리고 ID-DiaPanel-P를 사용하였다.

결과 : 비예기 항체 선별검사를 시행한 28,944건 중 234건이 양성을 보여 0.84%의 양성율을 보였으며, 동일인에 시행한 검사를 제외하면 185명이 양성이었다. 이 중 108명의 환자에서 비예기 항체 동정검사를 시행하였으며, 15명 (13.9%)은 자가항체를 가지고 있었고, 한 명 (0.9%)은 한랭항체로 동정되었다. 동종 비예기 항체는 항-E가 38명 (36.1%), 항-C와 항-Le^a가 각각 7명 (6.5%), 항-c는 5명 (4.6%)에서 동정되었으며 이 중 2명의 환자는 항-E와 항-c를 동시에 가지고 있었다. 항-D는 4명 (3.7%), 항-Jk^b는 3명 (3.0%)에서 동정되었으며, 항-Jk^a, 항-S, 항-Xg^a가 각각 2명 (1.9%), 항-e, 항-Fy^a, 항-M이 각각 1명 (0.9%)에서 동정되었고 한 명의 환자는 항-Js^a와 항-Lu^b를 가지고 있었다. 20명 (18.5%)의 환자는 동종 비예기 항체를 가지고 있었으나 Coombs/LISS 법으로 동정이 되지 않았다.

고찰 : 수혈예정환자의 약 0.84%에서 비예기 항체가 발견되었으며, 동정된 동종 비예기 항체는 임상적으로 유의한 항-D를 포함한 Rh 계열 온난항체가 많이 검출되었다. 그러므로,

비예기 항체 선별 및 동정검사는 안전한 수혈을 위해 매우 중요한 검사로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Daniels GL, Moulds JJ, Anstee DJ, Bird GW, Brodheim E, Cartron JP, et al. ISBT working party on terminology for red cell surface antigens. Vox Sang 1993 Jan;65(1):77-80.
2. Kim KH, Han JY, Kim JM, Park KH, Han KS. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to Anti-E+Fy(a). Korean J Lab Med 2003 Feb;23(1):57-9.
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. Transfusion 1990 Sep;30:583-90.
4. Han KS, Park MH, Kim SI. Transfusion medicine. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Publishing Co. 2006.
5. American Association of Blood Bank (US). Technical Manual. 15th ed. Bethesda: The institute; 2005:89-94
6. Kim DC, Youn MS, Song EY, Kim JH, Choi BR, Oh DJ, et al. An experience of finding compatible blood for transfusion in liver transplantation recipient with unexpected antibodies of anti-C, anti-Jka and anti-Dia. Korean J Blood Transfus 2002 Dec;13:181-6.
7. Lapierre Y, Rigal D, Adam J, Josef D, Meyer F, Greber S, et al. The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. Transfusion 1990 Feb;20:109-13.
8. Reis KJ, Chachowski R, Cupio A, Jakway DJ, Setcavage TM. Column agglutination technology: the antiglobulin test. Transfusion 1993 Aug;33: 639-43.
9. Shin JW, Jeong SH, Nahm CH, Kim HO, Kwon OH. The direct antiglobulin test and antibody screening test based on the antiglobulin

- gel technique. Korean J Clini Pathol 1996 Jun;16:411-8.
10. Chae SL, Bang KH, Chang EA, Cha YJ. An evaluation of gel test for irregular antibody screening. Korean J Blood Transfus 1998 Jun; 9(1):31-6.
 11. Jung TK, Lee NY, Bae HG, Kwon EH, Park SH, Suh JS. Unexpected antibody positivity with the use of the LISS/Coombs gel test. Korean J Clin Pathol 2001 Oct;21(5):422-5.
 12. Park JR, Heo WB, Park SH, Park KS, Suh JS. The frequency unexpected antibodies at Kyungpook National University Hospital. Korean J Blood Transfus 2007 Aug;18(2):97-104.
 13. Cho YK, Kim DS, Lee HS, Choi SI. The frequency and distribution of unexpected antibodies in surgical patients at Chonbuk National University Hospital. Korean J Lab Med 2004 Feb;24:67-71.
 14. Lee WH, Kim SY, Kim HO. The incidence of unexpected antibodies in transfusion candidates. Korean J Blood Transfus 2000 Dec;11:99-103.
 15. Park TS, Oh SH, Choi JC, Kim HH, Chang C, Lee EY, et al. A case of anti-Xga in a young man without previous transfusion. Korean J Lab Med 2002 Dec;22:437-40.