

자가항체 항-D항체와 동종항체 항-E항체가 동시에 검출된 1예

강민구¹ · 임영애¹ · 박경운^{2,3}

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 서울대학교 의과대학 검사의학교실², 분당서울대학교병원 진단검사의학과³

= Abstract =

A Case of Simultaneously Detecting Anti-D as an Autoimmune Antibody and Anti-E as an Alloimmune Antibody

Min Gu Kang¹, Young Ae Lim¹, Kyoung Un Park^{2,3}

Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine¹, Suwon, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Seoul National University Bundang Hospital³, Seongnam, Korea

We report here on a case of simultaneously detecting anti-D as an autoimmune antibody and anti-E as an alloimmune antibody without any evidence of autoimmune hemolytic anemia. A 66-year-old female with tuberculous spondylitis was admitted for removing a previously-placed surgical screw in her spine. She had received antituberculosis drugs and six units of AB, RhD positive packed red blood cells during the previous 6 months. The laboratory findings were as followings: the direct antiglobulin test was positive for IgG, the Rh phenotype of the erythrocytes was typed as group CcDe and RhD antigen was confirmed by the molecular method and the serological method to rule out partial-D. (**Korean J Blood Transfus 2009;20:138-143**)

Key words: Anti-D, Anti-E, RhD, Autoimmune antibody, Alloimmune antibody

서론

Rh 혈액형군은 복잡한 적혈구 항원계로서 50개 이상의 다양한 항원을 포함하고 많은 형태학적 변이형을 가지며, 수혈의학에서 ABO 혈액형 다음으로 가장 중요한 혈액형군이다.¹⁻³ 특히 Rh 혈액형군의 D, C, c, E, e의 5개의 주요 항원들이 임상적으로 중요한 항체의 대부분과 관련이 있으

며, 이러한 항원이 음성인 사람이 항원에 노출될 경우에 감작되어 해당 동종항체가 생기는 것으로 되어있다.² 특히 Rh 혈액형군 항원 중에서 D 항원은 면역원성이 가장 강하여 RhD 음성인 환자가 RhD 양성 혈액을 수혈 받을 경우 약 2/3에서 항-D 항체가 형성되는 것으로 보고되고 있다.³

그러나 RhD 양성 환자에서 항-D 항체가 검출되는 경우도 있는데, 드물게 부분-D를 보이는 환

접수일 : 2009년 8월 14일, 승인일 : 2009년 8월 19일

책임저자 : 임 영 애 442-749 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 진단검사의학교실
TEL: 031) 219-5786, FAX: 031) 219-5778, E-mail: limyoung@ajou.ac.kr

자에서 동종면역의 결과로 항-D가 생기거나^{4,5)} 자가면역 기전에 의하여 항-D가 생기거나,⁶⁾ 혹은 수혈이나 면역글로불린으로 인한 수동적인 전이로 항-D 항체가 검출될 수 있다. RhD 양성 환자에서 항-D, 항-C에 의한 자가면역성 용혈성 질환이 EBV 감염과 동반되어 발생한 증례가 최근 국내에 보고되었는데,⁶⁾ 이는 자가항체로 인하여 용혈이 보고된 경우였다. 또한 면역혈액학적 검사상 단클론항체 항-D 시약에서 정상적인 응집을 보여 RhD 양성으로 판정된 환자에서 항-D 항체가 발견되어 정밀검사를 시행한 결과 부분-D로 밝혀진 외국의 보고도 있어서,⁵⁾ RhD 양성 표현형을 보이는 환자에서 관찰되는 항-D 항체가 자가항체인지 동종항체인지를 정확히 구별해 줄 필요가 있다.

저자들은 면역혈액학적 검사에서 정상의 표현형을 가진 RhD 양성환자에게서 항-D 항체 및 항-E 항체가 동시에 관찰되었으나 관련검사를 통하여 항-E 항체는 동종항체로서, 항-D 항체는 특이

성을 가진 자가항체로서 존재하나 이로 인한 자가면역용혈질환은 없었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

환자는 66세 여자로서 1년 전 흉추 압박골절로 척추성형술을 받았고, 6개월 전 결핵성 척추염으로 척추 융합수술 및 항결핵제 복용을 해오던 중 척추 융합수술에 사용된 나사를 제거하기 위한 수술을 받기 위해서 아주대병원에 입원하였다. 입원하여 시행한 말초혈액 검사에서 총 백혈구수는 6,900/ μ L, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 120,000/ μ L로 수술 중에 있을 수 있는 출혈에 대비하여 농축적혈구 2단위가 수혈 의뢰되었다. 혈액형검사는 Rh(D) 양성 AB형이고, Rh 표현형은 CcDe였다. 수혈 전에 시행한 비예기항체 선별검사에서는 I 과 II 및 Dia 선별혈구와(ID-DiaCell I&II, Di^a+, DiaMed Ag, Cresssier, Morat, Switzerland) 모두 2+

Table 1. Serological results of identification test at admission (DiaMed-IDMicro Typing System)

Cell	Rh-ir					Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P				MNS				Lutheran		Xg	Admission	
	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	LISS/Coombs	Enzyme	
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	2+	4+			
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	3+		
3	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	2+	4+			
4	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	-	-			
5	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	-	2+		
6	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	ND	-	-		
7	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	-	-		
8	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	w+	0	+	0	+	0	+/-	2+		
9	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	-	-		
10	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+	+	0	+	+	-	-		
11	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	-	-		
Auto																										2+			

Abbreviations: w+, weak positive; ND, not done; Auto, auto control.

의 응집을 보였고, 환자의 혈청과 혈구를 반응시킨 자가대조검사에서도 2+의 응집을 보였다. 비예기항체 동정검사에서는 항-D 항체 및 anti-E 항체가 동정되었는데(Table 1), 자가항체 혹은 부분-D의 가능성을 배제할 수 없어 담당 주치의와 상의한 후 수혈을 보류하였다.

과거력 상 6개월 전에 수혈전 검사로 시행했던 비예기항체 선별검사는 음성이었으며, 당시에 농축적혈구 5단위, 수술 1개월 후에 농축적혈구 1단위를 수혈받았는데 자가대조나 교차시험상에서도 이상소견은 발견되지 않았으며, 수혈 후에 혈색소치의 증가를 보이며 용혈을 나타내는 검사소견은 관찰되지 않았다. 그 이후로는 수혈을 받지 않았고 항-D 면역글로불린을 포함한 면역글로불린 주사를 맞았던 적은 없었다.

자가면역 질환을 배제하기 위하여 시행한 간접면역형광법의 항핵항체, 방사면역측정법의 항-RNP/Smith, 항-SSA, 항-SSB검사서 음성소견을 보였다. 또한 응집법으로 측정된 mycoplasma 항체검

사와 효소면역측정법으로 시행한 C형간염 바이러스 항체 및 사람면역결핍바이러스 항체는 모두 음성이었고, HBsAb, EBV-EA IgG, EBV VCA IgG, CMV IgG 검사는 양성으로 나타났다.

미세원주응집법으로(DiaMed Ag, Cresssier, Morat, Switzerland) 시행한 다특이성 직접항글로불린검사에서는 2+, 단특이성 직접 항글로불린검사에서는 IgG에만 2+의 응집소견을 보였고, C3d에는 응집이 없었다. 혈청생화학적 검사에서 합토클로빈 69 mg/dL (참고치 30~200), 젖산탈수소효소 239 U/L (참고치 100~200), 총 빌리루빈 0.8 mg/dL (참고치 0.2~1.2), 직접 빌리루빈 0.3 mg/dL (참고치 0~0.4), 요 혈색소검사상 음성으로 용혈 소견을 보이지 않았다.

부분 D의 가능성을 확인하기 위하여 외부 병원에 RhD 혈액형 유전자검사와 부분 D 검사를 의뢰하였다. 핵산추출에는 QIAamp blood mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하였다. Light-Cycler 2.0 (Roche, Penzberg, Germany)을 이용하여

Table 2. Serological results of identification test after one month (DiaMed-ID Micro Typing System)

Cell	Rh-hr		Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Lutheran		Xg	After one month							
	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	LISS/Coombs	Enzyme
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	-	3+
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	-	3+
3	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+/-	3+
4	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	-	-
5	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	ND	-	+/-
6	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	-	-
7	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	-	-
8	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	w+	+	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	-	+
9	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	-	-
10	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
11	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	-	-
Auto																										ND		

Abbreviations: See Table 1.

RHD 인트론 4, 엑손 7, 촉진부위, 엑손 10 및 RHD (1227G>A)에 대한 실시간-중합효소연쇄반응을 시행하였으며, RhD 양성 및 RhD 음성(RHD 완전결손) 검체를 각각 양성대조와 음성대조로 사용한 결과 complete deletion, hybrid, DEL의 가능성은 모두 배제되었다. 또한 12종의 단클론 항-D시약[Anti-D Blood Grouping Serum (Bioscot Ltd., Livingston, UK); Anti-D BioClone (Ortho Clinical Diagnostics, NY, USA); Seraclone Anti-D (Biotest, Dreieich, Germany); DiaClon Anti-D (DiaMed AG, Cressier, Switzerland); IgM Anti-D Mono-Type (Medion Diagnostics, Dudingen, Switzerland); Combi Anti-D Mono-Type (Medion Diagnostics, Dudingen, Switzerland); ID-PartialD Typing Card (DiaMed AG, Cressier, Switzerland)]에 모두 명확한 양성으로 부분 D 혹은 약 D 가능성을 배제하였다.

환자는 수술 후에 혈색소 8.9 g/dL로 약간 감소하였으나 수술 후 경과가 양호하여 퇴원하였고, 한달 후에 외래에서 시행한 검사에서 혈색소는 9.8 g/dL로까지 회복되었으며, 비예기항체 동정 검사 시 항체 역가가 낮아져서 LISS/Coombs 단계에서는 약한 반응으로 동정이 되지 않아 효소처리적혈구 사용시 이전과 동일하게 항-D 항체와 항-E 항체가 동정되었다(Table 2).

고 찰

본 증례의 환자는 6개월 전 결핵성 척추염으로 진단받아 척추융합수술을 위한 입원 기간중 농축 적혈구 6단위를 수혈받은 과거력이 있었다. 당시 수혈 전 검사에서 적합한 혈액이 출고되었고, 당시에는 비예기항체가 검출되지 않았으며 Rh 표현형도 CcDe이기 때문에 검출된 항-E 항체는 당시 수혈로 인한 동종항체임을 알 수 있었다. 그러나 본 증례의 경우 환자의 적혈구가 단클론항체

항-D 시약(Bioscot[®] anti-D, human IgG/IgM monoclonal antibody, Millipore Ltd., UK)에서 정상적인 응집 정도를 보였음에도 불구하고 항-E 항체 이외에도 항-D 항체가 검출되었다. 물론 적혈구 수혈이 6개월 전에 실시되었기 때문에 과거에 수혈된 Rh(D) 적혈구가 순환할 가능성은 매우 적다. 따라서 직접항글로불린검사 양성 소견은 자가항체의 가능성을 제시하고 있으나, 동시에 검출된 항-E 항체가 동종항체이며, 자가항체로서의 항-D 항체가 드물고 자가면역성용혈성빈혈도 동반하지 않았다는 점에서 동종항체 가능성을 배제하기 위하여 부분-D형 정밀검사를 실시하였었다.

자가항체는 일반적으로 혈액형 특이성을 갖고 있지 않으며 대신 대부분의 동정혈구와 반응하는 것으로 알려져 있다. 일부 자가항체는 특이성을 보이는데 특히 Rh 혈액형군에 대하여 보이는 것으로 되어 있다. 단일 Rh 항원에 대한 자가항체중 항-e 항체가 가장 흔한 것으로 되어 있으며 그 다음으로 항-c, -E, -D, -C 순으로 알려져 있다.⁷⁾ 한편, 이에 대한 국내 보고도 있으며,⁸⁾ 항-D 항체가 자가항체로서 항-C 항체와 동시에 Rh(D) 양성인 환자에서 검출된 국내 보고도 있다.⁶⁾ 그러나 이들 모두 자가면역성용혈성빈혈을 유발하였던 항체이므로 용혈 증상을 일으키지 않는 자가항체로서의 항-D 항체에 대한 보고는 없었다.

비록 자가항체로서의 항-e 항체를 가진 환자에서 e 항원 양성인 혈액을 수혈한 경우 용혈이 없었다는 보고가 있으나,⁹⁾ 본 증례에서는 항-D 항체가 검출된 이후에 수혈을 보류하여 실시하지 않았다. 자가항체로서 항-D 항체가 검출되었으나 환자 임상증상이나 검사소견에 용혈증상이 없으므로 Rh(D) 양성 적혈구를 수혈하여도 수혈 후 용혈 가능성이 낮아 보이지만, 용혈의 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 여겨졌다.

자가항체의 생성에는 다양한 기전이 있는데,

EBV에 의한 급성 감염인 경우에도 다양한 자가면역증상과 혈액학적 합병증으로 용혈성빈혈, 재생불량성빈혈, 호중구감소증과 혈소판감소증을 나타낼 수 있다는 보고가 있다.¹⁰⁾ 이는 B세포가 다클론성으로 활성화되어 생산된 항체가 EBV 단백질과 체내에 존재하는 항원의 유사성으로 인하여 자기와 반응하기 때문이며,¹¹⁾ 본 저자들은 이를 배제하기 위하여 EBV 관련 검사를 시행하였고, EBV-EA IgG과 EBV VCA IgG만 양성으로 나타나 EBV에 의한 급성 감염은 아닌 것으로 판단되었다.

본 증례의 경우 6개월 전부터 결핵성 척추염으로 항결핵약제를 계속 복용해오고 있었는데, 5개월 전의 마지막 수혈 전 검사에서도 정상 소견을 보였기에 자가항체로서 항-D 항체의 생성시기는 항결핵약제 복용 1개월 이후부터라고 추정할 수 있다. 환자는 수혈 후에는 혈색소수치가 증가하나 치료 중 혈색소수치가 9~11 g/dL를 유지하는 경한 정도의 빈혈이 지속되는 상태였다.

환자에게 지속되는 정도의 빈혈이 결핵균의 감염에 의한 것이라 가정할 경우 이의 기전으로는 영양결핍, 철분 사용의 부전, 흡수장애, 골수억제, 용혈에 의한 적혈구 생존기간 단축을 생각해 볼 수 있다. 사람에서 결핵균의 광범위한 확산이 있는 경우에는 때로 세망내피계 조직의 현저한 증식으로 인한 면역학적 기전에 따라서 다양하고 심각한 혈액학적 이상이 초래될 수 있다고 한다. 과중성 결핵에 의한 심각한 면역 용혈성 빈혈을 보인 환자에서 항결핵약제의 복용 이후에 수혈이나 스테로이드치료가 필요 없을 정도로 현저하게 빈혈의 호전을 보인 외국의 보고가 있다.¹²⁾ 그러나 본 증례의 경우 결핵약제 투여 후에도 정도의 빈혈이 지속되어 결핵균의 감염에 의한 가능성은 낮을 것으로 사료되었다.

환자가 복용하였던 항결핵약제중의 하나인

rifampin은 자가항체나 약제연관성항체의 생산을 자극하여 자가면역성용혈성빈혈과 급성용혈수혈부작용과 비슷한 증상을 나타낼 수 있다고 보고된바 있다. Rifampin에 연관된 항체는 지금까지 Lutheran-특이성이나 I-특이성을 보여왔으며 이러한 경우 적혈구와 반응하는 항체는 자가항체라기보다는 약제와 결합한 약제관련항체의 면역복합체일 수 있으며, 혈중 순환에서 약제가 사라진 이후에 다시 검사를 하여야만 오진과 부적절한 치료를 피할 수 있다고 하였다.¹³⁾ 본 증례에서는 항-D 항체 특이성을 보였는데, rifampin과 관련되었는지는 완전히 배제할 수 없었으나, 경도의 빈혈이 용혈성빈혈일 가능성은 매우 낮은 것으로 판단하였다.

요 약

저자들은 동종항체로서 항-E항체와 자가항체로서 항-D항체가 동시에 검출되었으나 자가면역성용혈성빈혈의 증거가 없었던 Rh(D)양성, AB형 1예를 보고하는 바이다. 환자는 결핵성 척추염으로 진단받은 66세 여자로서 척추의 나사제거술을 위하여 입원하였다. 6개월 전부터 항결핵제제를 복용하여 왔으며, 당시 6단위의 AB형 Rh(D) 양성 농축적혈구를 수혈받았다. Rh 표현형은 CcDe형이었으며 직접항글로불린검사상 IgG 양성하였고, 분자유전학적 검사 및 부분 D형을 배제하기 위한 혈청학적 검사로도 정상적인 Rh(D) 양성으로 판명되었다.

참고문헌

1. Beadling WV, Cooling L. Immuno-hematology. In: McPherson RA, Pincus MR. Clinical diagnosis and management by laboratory methods.

- 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 628-32
- Westhoff CM. The Rh system. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD. Technical manual. 16th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2008: 387-409
 - Han KS, Park MH, Cho HI. Transfusion medicine. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Publisher, 2006:214-9
 - Mayne KM, Allen DL, Bowell PJ. 'Partial D' women with anti-D alloimmunization in pregnancy. Clin Lab Haematol 1991;13:239-44
 - Vaglio S, Perrone MP, Arista MC, Laurenti L, Girelli G. Anti-D in a D-positive patient: auto-antibody or alloantibody? Blood Transfus 2007; 5:44
 - Jekarl DW, Lee GW, Kim Y, Kim M, Lim J, Han K, et al. A case of autoimmune hemolytic anemia caused by anti-D and anti-C in RhD positive patient. Korean J Blood Transfus 2007; 18:249-53
 - Daniels G. Human blood groups. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science, 2002:249
 - Cho BW, Yoo SG, Nahm CH, Pai SH, Kim JJ, Kim CS. A case of autoimmune hemolytic anemia induced by anti-e. Korean J Blood Transfus 1999;10:61-7
 - Yun HK, Cho D, Chae MJ, Jeon MJ, Suh SP, Ryang DW. No hemolytic transfusion reactions in a patient with the apparent anti-e autoantibody following transfusion of packed red cells with CcDEe phenotype. Korean J Blood Transfus 2007;18:116-20
 - Palanduz A, Yildirmak Y, Telhan L, Arapoglu M, Urganci N, Tüfekci S, et al. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein-Barr Virus infection. J Infect 2002;45:96-8
 - Sevilla J, Escudero MC, Jiménez R, González-Vicent M, Manzanares J, García-Novo D, et al. Severe systemic autoimmune disease associated with Epstein-Barr virus infection. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:831-3
 - Kuo PH, Yang PC, Kuo SS, Luh KT. Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculosis therapy. Chest 2001;119:1961-3
 - Ahrens N, Genth R, Salama A. Belated diagnosis in three patients with rifampicin-induced immune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2002;117:441-3