항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환 1예: 국내 첫 보고

육희정^{1,*} · 김영곤^{1,*} · 정유나¹ ·곽정숙¹ · 김하늬¹ · 이은희² · 김대원¹

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 소아과학교실²

A Case of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Anti-S Antibody: The First Case in Korea

Hee-Jeong Youk^{1,*}, Young-gon Kim^{1,*}, Yoo Na Chung¹, Jung suk Kwag¹, Ha-Nui Kim¹, Eun Hee Lee², Dae-Won Kim¹

Departments of Laboratory Medicine¹ and Pediatrics², College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

A full term male infant was admitted to the neonatal intensive care unit due to jaundice and mild hemolytic anemia within the first 24 hours of his life. The total serum bilirubin level was 11.2 mg/dL at 24 hours of age. The patient was RhD positive and blood group A, and his mother was RhD positive and blood group B. The direct and indirect antiglobulin tests of the infant were all positive. On antibody screening and identification tests, anti-S antibodies were identified from both the infant and mother. The RBC phenotyping for S antigen revealed positive for infant and negative for mother. This report documents the first case of hemolytic disease of the fetus and newborn due to the anti-S antibody in Korea. (Korean J Blood Transfus 2016;27:183-187)

Key words: Anti-S antibody, Hemolytic disease, Fetus and newborn

서 론

태아신생아용혈성질환은 산모에게 결여된 항원을 가진 태아의 적혈구가 모체의 순환계로 들어가 모체에서 이 항원에 대한 항체가 생성되고, 모체의 IgG 항체가 태반을 통과해 태아의 순환으로 유입되면 태아적혈구 표면항원에 부착되어 용혈이 일어나는 질환으로 빈혈과 황달이 주된 임상소견이다.^{1,2)} 태아신생아용혈성질환은 용혈반응이 없고 단지 태아 적혈구의 IgG 감작만 일으키는 경우에서부터 핵황달(Kernicterus)과 같은 생명의 위협을 가져올 수 있는 경우까지 다양한 임상양상의 차이를 보인다.^{1,3)} 따라서 태아신생아용혈성질환은 조기에 진단하여 예방 및 신속한 치료를 해야 한다.

태아신생아용혈성질환은 ABO 부적합 또는 비

Received on July 22, 2016. Revised on August 5, 2016. Accepted on August 9, 2016

Correspondence to: Dae-Won Kim

Department of Laboratory Medicine, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: 82-2-920-6299, Fax: 82-2-920-5538, E-mail: dwkim83493@kumc.or.kr

*Hee-Jeong Youk and Young-gon Kim contributed equally as co-first authors.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2016 The Korean Society of Blood Transfusion

예기항체에 의하여 발생한다. 최근 Rh 면역글로불린 사용으로 항-D에 의한 태아신생아용혈성질환의 빈도는 감소하였고 다른 비예기항체에 의한 태아신생아용혈성질환의 사례가 상대적으로 증가하고 있다.^{1,2)} 1941년 Levine 등⁴⁾이 비정형응집소에 의한 태아신생아용혈성질환을 처음 보고하였고, 국내에서는 1981년 Kim 등⁵⁾에 의해 항-E 항체에 의한 태아신생아용혈성질환이 보고된 이래, 여러 비예기항체에 의한 태아신생아용혈성질환에 대한 증례 보고가 있었다. MNS 혈액형 군에 속하는 S 혈액형 항원에 대한 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환의 보고는 국외에서 몇몇 사례가 보고되었는데, 문헌에 의하면 경도의 용혈성질환에서부터 중등도의 용혈성질환을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{3,6-11)} 국내에서 본 증례와 같이 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환에 대한 보고는 찾을 수 없었다.^{2,12)}

이에 저자들은 경도의 태아신생아용혈성질환을 보인 환아와 환아의 모체혈청에서 태아신생아용혈성질환의 원인인 항-S 항체를 국내에서는 처음으로 동정하였기에 보고하는 바이다.

Table 1. Results of agglutination reactions of immunohematologic tests in the infant and mother

	Infant	Mother
Direct antiglobulin test		
Polyspecific anti-IgG/C3d	3+	0
Monospecific anti-IgG	3+	0
Monospecific anti-C3d	0	0
Reactivity of RBCs with		
Anti-S sera	+	0

3+, several large agglutinates; 1+, turbid background with small agglutinates; 0, no agglutination.

Abbreviation: RBCs, red blood cells.

증례

과거 수혈 받은 적이 없으나 2년전 자궁외 임신의 과거력이 있는 35세 산모가 체중 3.34 kg인 남아를 재태기간 39주 4일에 자연분만으로 출산하였다. 환아의 출생 당시의 상태는 양호하였으나 생후 약 10시간 이후 몸 전체에서 황달소견을 보였다. 환아는 총빌리루빈 증가와 함께 직접항글로불린 및 간접항글로불린 검사상 양성 소견으로 태아신생아용혈성질환 의심 하에 신생아 집중치료실로 전실되었다.

입원 당시 시행한 일반혈액검사상 혈색소치는 12.2 g/dL (참고범위 13.4~19.8 g/dL), 백혈구수 15,500 / μ L (6,000~21,000 / μ L), 혈소판수는 142,000 / μ L (150,000~400,000 / μ L)이었으며, 망상적혈구는 7.6% (2.5~6.0% of RBC)였다. 말초혈액 도말검사상 유핵적혈구가 백혈구 100개당 11개 보였고, 적혈구 형태는 중등도의 적혈구부동증(anisocytosis)과 변형적혈구증(poikilocytosis)을 보였다. 출생 후 24시간 총빌리루빈치는 11.2 mg/dL (0.3~1.4 mg/dL), haptoglobin치는 <5 mg/dL (30~200 mg/dL), lactate dehydrogenase는 1,541 IU/L (238~422 IU/L), aspartate aminotransaminase은 82 IU/L (3~45 IU/L)이었다.

산모의 혈액형은 B형, RhD 양성이었다고, 환아는 A형, RhD 양성이었다. 원주응집법(column agglutination technique)으로 시행한 직접항글로불린 검사에서 산모는 음성, 환아는 LISS/Coombs gel card (Biorad, Cressier, Switzerland)의 다특이성항글로불린 시약(polyspecific antihuman globulin)과 DC Screening II (Biorad, Cressier, Switzerland)의 monospecific anti-IgG를 사용한 검사에서 3+였고, monospecific anti-C3d를 사용한 검사에서는 음성 결과였다(Table 1).

Anti-human globulin (AHG) polyspecific cassette

Table 2. Results of antibody screening and identification test on the infant and mother

Cell#	Rh-hr						Kell		Duffy		Kidd	Xg	Lewis		MNS		P	Luth.	Infant	Mother										
	D	C	E	c	e	C ^w	V	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	JK ^a	JK ^b	Xg ^a	Xg ^b	Le ^a	Le ^b	S	s	M	N	P ₁	L ^a	L ^b	AHG Enzyme polyspecific	AHG Enzyme polyspecific
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	/	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
Auto																														

Abbreviations: /, not tested; AHG, anti-human globulin.

(Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, USA)와 0.8% Selectogen I, II를 사용하여 AutoVue Innova (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, USA)를 이용한 비예기항체 선별검사에서도 환아와 산모 모두 양성 반응을 보였으며, 비예기항체 동정검사로 AHG polyspecific cassette를 이용한 3% Resolve Panel A (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, USA)에서 환아와 산모 모두 동일한 항-S 항체가 동정되었다. 추가검사로 환아와 산모 모두에게 시행한 Neutral cassette의 3% Resolve Panel C Ficin Treated (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, USA)에서 모든 동정 혈구에는 음성 결과를 나타내었다(Table 2). 항-S 항혈청(Diagast, Loos, France)을 이용하여 산모와 환아 적혈구의 S항원 표현형 검사를 시행한 결과, 환아는 양성, 산모는 음성이었다(Table 1).

환아는 생후 24시간 이내에 총빌리루빈치가 고위험군에 속하였지만 25 mg/dL를 넘지 않았으므로 교환수혈은 시행하지 않았고 광선치료만 시행하였고, 이후 6일간 광선치료를 유지하였다. 환아는 생후 7일째에 혈색소치 11.4 g/dL, 총빌리루빈치는 9.40 mg/dL로 저위험군에 속하였고 전신 상태가 양호하여 생후 8일째 퇴원하였다. 외래 추적 검사시 총빌리루빈은 생후 14일째 3.62 mg/dL로 감소하였다.

고 찰

항-S항체는 MNSs 혈액형군에 속하는 항원들 중 S항원에 대한 항체이다. 1947년 Sanger와 Race¹³⁾가 S항원이 유전학적으로 MN계와 관련이 있음을 보고하였고, 1951년 Levine 등¹⁴⁾이 S항원에 의한 태아신생아용혈성질환을 처음으로 보고하였다. MN 항원에 대한 항체는 대개 자연발생적으로 생기며 체온에서 반응하지 않는 한 임상적인 문제를 일으키는 것은 드물다고 알려져 있지만, S

에 대한 항체들은 용혈성 수혈반응과 태아신생아 용혈성질환을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{1,6-11)} 한국인의 S 항원 양성율은 9%로 알려져 있으며¹⁾ 국내에서 항-S 항체의 동정이 7년간의 단일기관 분석으로 성인에서 6건이 보고된 바 있으나 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환은 보고된 바가 없다.^{2,12)} 이에 대한 설명으로는 산모에서 발견되는 동종항체 중 약 2%의 낮은 빈도로 검출되는 비예기항체이기 때문인 것으로 여겨진다.^{11,15)}

환아는 출생 후 24시간이 되기 이전에 경도의 빈혈과 황달을 보이는 등 전형적인 태아신생아용혈성질환의 임상상을 보였으며, 산모와 환아의 혈액형 검사상 ABO와 RhD에 의한 태아신생아용혈성질환을 배제할 수 있었다. 산모와 환아에서 시행한 항체동정검사서 동일하게 항-S 항체가 동정되었고, 항원 표현형검사서 산모는 S항원 음성, 환아는 S항원 양성인 확인되어 비예기항체 동정검사서 동정된 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환으로 진단할 수 있었다. 환아는 산모의 첫 번째 아기지만, 산모는 출산 2년전 자궁외 임신의 과거력이 있었고 수혈의 과거력은 없었으므로, 당시의 자궁외 임신으로 인해 아기 아버지의 S항원에 대해 감작 되었음을 배제할 수 없다. 본 증례에서는 환아 아버지에 대해 S항원 검사는 시행하지 못했다.

대부분의 국외 사례들과 마찬가지로 본 증례는 교환수혈 없이 광선치료만 시행했던 경도의 태아신생아용혈성질환의 사례로, 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환의 첫 번째 국내 증례로 보고하는 바이다.

요 약

만삭 남아가 출생 첫 24시간 이내 보인 황달과 경도의 용혈성빈혈로 신생아집중치료실에 입원하

였다. 총빌리루빈 수치는 출생 첫 24시간에 11.2 mg/dL이었다. 환아의 혈액형은 A형 RhD 양성이고, 산모는 B형 RhD 양성이었다. 환아의 직접 및 간접항글로불린 검사는 양성이었고 항체선별 검사 및 항체동정검사 결과 환아와 산모 모두 항-S 항체가 동정되었고 산모와 환아에게 시행한 S항원에 대한 적혈구표현형검사 결과 산모는 음성, 환아는 양성을 보였다. 본 증례는 국내에서 항-S 항체에 의한 태아신생아용혈성질환의 첫 보고이다.

References

1. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:100-6, 219-20
2. Song EY, Han BY, Hwang DH, Choi JH, Park SS, Kim EC, et al. Analysis of antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Korean J Blood Transfus 1998;9:235-41
3. Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. Clin Obstet Gynecol 1982;25:321-32
4. Levine P, Katzin EM, Burnham L. Soimmunitization in pregnancy its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis. JAMA 1941;116:825-7
5. Kim WB, Yoo KS, Lee DW, Kang DY, Shin SM, Lee SJ. A case of hemolytic disease of newborn due to anti-E. Korean J Hematol 1981;16:39-42
6. Reid ME. MNS blood group system: a review. Immunohematology 2009;25:95-101
7. Griffith TK. The irregular antibodies--a continuing problem. Am J Obstet Gynecol 1980; 137:174-7
8. Pitan C, Syed A, Murphy W, Akinlabi O, Finan A. Anti-S antibodies: an unusual cause of haemolytic disease of the fetus and newborn

- (HDFN). BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2012006547
9. Levine P, Ferraro LR, Koch E. Hemolytic disease of the newborn due to anti-S; a case report with a review of 12 anti-S sera cited in the literature. Blood 1952;7:1030-7
 10. Mayne KM, Bowell PJ, Green SJ, Entwistle CC. The significance of anti-S sensitization in pregnancy. Clin Lab Haematol 1990;12:105-7
 11. Reddy VS, Kohan R. Severe hemolytic disease of fetus and newborn due to anti-S antibodies. J Clin Neonatol 2014;3:128-9
 12. Lee HJ, Jo SY, Shin KH, Song D, Lee SM, Kim IS, et al. Analysis of unexpected antibodies detected in children: a single center study for 7 years. Korean J Blood Transfus 2015;26:249-56
 13. Sanger R, Race RR. Subdivisions of the MN blood groups in man. Nature 1947;160:505
 14. Levine P, Kuhmichel AB, Wigod M, Koch E. A new blood factor, s, allelic to S. Proc Soc Exp Biol Med 1951;78:218-20
 15. Dajak S, Stefanović V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). Transfusion 2011;51:1380-8