수혈전 검사의 재검토: 항-E, 항-c, 항-Jk^b 복합 비예기항체에 의한 급성 용혈수혈반응 1예

안규대¹ · 김경희¹ · 정인화¹ · 임현호¹ · 우광숙¹ · 한진영¹ · 김정만¹ · 정진현² · 손영기³

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 동아대학교병원 중환자의학과 신경과², 동아대학교 의과대학 내과학교실³

Revisiting the Pre-transfusion Test: A Case of Acute Hemolytic Transfusion Reaction due to Multiple Alloantibodies of Anti-E, Anti-c, Anti-Jk^b

Gyu Dae An¹, Kyeong-Hee Kim¹, In Hwa Jeong¹, Hyeon Ho Lim¹, Kwang Sook Woo¹, Jin Yeong Han¹, Jeong Man Kim¹, Jin Heon Jeong², Young Ki Son³

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine¹, Department of Intensive Care Medicine and Neurology, Dong-A University Hospital², Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine³, Busan, Korea

We report a case of acute hemolytic transfusion reaction due to multiple alloantibodies. A 41-year-old male with multiple histories of transfusion was admitted for jaundice and oliguria after receiving two units of red blood cells in a local clinic. He showed acute renal failure and disseminated intravascular coagulation. Direct Coombs test was negative and antibody screening test showed strong positive results. Anti-E, anti-c, and anti-Jk^b antibodies were identified in two panels of unexpected antibody assays. Acute hemolytic transfusion was diagnosed, and he was discharged after 1 month of supportive treatment. Unexpected antibody detection tests, including the antiglobulin phase, should be performed to prevent adverse transfusion reactions by unexpected antibodies. Better precision and quality control are necessary when performing pre-transfusion tests. (Korean J Blood Transfus 2017;28:170-176)

Key words: Hemolytic transfusion reaction, Pre-transfusion test, Unexpected antibody

서론

급성 용혈수혈반응은 수혈 중이나 수혈 24시간 이내에 일어나며 발열, 오한, 혈뇨, 소변량 감소 등의 증상을 보이며 섬유소원 감소, 합토글로

빈 감소, 빌리루빈 증가 등의 검사소견을 보이게 된다[1]. 사무적인 착오나 오류에 의한 ABO 부적합에 의해 발생하는 경우가 가장 흔한 원인이지만 비예기항체에 의해 발생하는 예도 다수 보고되어 있다[2-4]. 그렇지만 교차시험 적합혈액을

Received on June 30, 2017. Revised on August 4, 2017. Accepted on August 10, 2017

Correspondence to: Kyeong-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49202, Korea

Tel: 82-51-240-2850, Fax: 82-51-255-9366, E-mail: progreen@dau.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6694-4296>

© 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 ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

수혈 받은 후 세 가지 이상의 비예기항체에 의해 급성 용혈수혈부작용이 발생한 사례는 많지 않다. 본 증례처럼 교차시험을 실시한 후에도 급성 용혈수혈부작용이 발생하는 이유는 수혈전 검사가 정확하게 이루어지지 않았거나 정도관리가 제대로 되지 않아 정확하지 않은 결과가 나왔을 가능성이 있을 것이다. 따라서 이 증례는 수혈전 검사의 중요성을 일깨워주고 수혈전 검사의 정확도를 높일 필요가 있는 것을 보여주는 사례로 생각된다. 이에 저자들은 교차시험 적합혈액을 수혈 받은 후 발생한 항-E, 항-c, 항-Jk^b 항체에 의한 급성 용혈수혈반응을 경험하였기에 보고하여 정확한 수혈전 검사의 중요성을 강조하고자 하는 바이다.

증 례

환자는 41세 남자 환자로 어지러움을 주소로 지역 병원에 내원하였다. 지역 병원 내원 일주일 전 타 의료기관에서 식도정맥류로 농축적혈구 3단위를 수혈 받았었다. 지역 병원에서 시행한 혈액검사 상 혈색소 수치 7.0 g/dL 보였고 교차시험이 실시된 2단위의 농축적혈구를 수혈 받았다. 2단위 모두 환자와 같은 B+ 혈액이었으며 비예기항체 선별검사는 시행하지 않았다. 수혈 2시간 후 환자는 혈뇨 및 복부 불편감을 호소하였다. 이전에도 수혈 후 유사한 증상을 보인 적이 있다고 하여 농축적혈구 2단위를 계속하여 수혈 받았다. 그러나 이 당시 소변의 색깔이 콜라색이었다고 하였다. 수혈 8시간 후에 황달 및 꺾임이 발생하여 지역병원에서는 용혈요독증후군의 의심 하에 동아대학교병원 응급실로 전원되어 왔다.

응급실 내원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.0°C 였으며 혈액검사 상 혈색소 수치는 9.0 g/dL, 백혈

구 수 4,790/ μ L, 혈소판 수 34,000/ μ L, 프로트롬빈 시간 19.8초(참고치 10.8~14.0초), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 35.7초(참고치 21.0~32.4초)였으며 섬유소분해산물 ≥ 80 μ g/dL (참고치 0~5.0 μ g/dL), D-dimer ≥ 35 μ g/dL (참고치 0~0.55 μ g/dL)로 파종혈관내응고 소견을 보였다. 또한, 젖산탈수소효소 4,102 IU/L (참고치 120~520 IU/L), 총 빌리루빈 11.8 mg/dL (참고치 0.2~1.2 mg/dL), 직접 빌리루빈 6.6 mg/dL (참고치 0~0.5 mg/dL), 합토글로빈 10 mg/dL 미만(참고치 30~200 mg/dL), 혈액요소질소 29 mg/dL (참고치 8~26 mg/dL), 크레아티닌 1.25 mg/dL (참고치 0.8~1.2 mg/dL)로 혈관 내 용혈 소견을 보여 급성 용혈수혈부작용을 의심할 수 있는 소견을 보였다 (Table 1).

환자는 내원 8년전 알코올성 간경화로 진단받았으며, 6년전 간경화로 인한 식도정맥류출혈로 내시경적 정맥류 결찰요법을 받은 과거력이 있었다. 환자는 8년전 본원에서 2단위의 농축적혈구와 12단위의 혈소판을 수혈 받았었다. 8년전 수혈 당시 본원에서 실시한 비예기항체 선별검사는 음성이었다.

혈액형 검사에서는 혈구형 검사에서 B형, 혈청

Table 1. Laboratory findings at admission showing acute hemolytic transfusion reaction

Test	Patient value	Reference range
Haptoglobin	< 10	30~200 mg/dL
Random urine myoglobin	7,050.5	< 10.0 ng/mL
Total bilirubin	11.8	0.2~1.2 mg/dL
Direct bilirubin	6.6	0~0.5 mg/dL
INR	1.60	0.85~1.20
LDH	4,102	120~520 IU/L
Creatinine	1.25	0.8~1.2 mg/dL

형 검사에서 A 적혈구 및 B 적혈구에서 모두 응집 반응을 보여 ABO 불일치를 보였다. 비예기항체 선별검사(DiaMed, Cressier, Morat, Switzerland) 상 2개의 선별혈구에서 각각 3+와 4+의 강양성 소견을 보였다. 추가로 시행한 직접항글로불린 검사는 음성이었다(Table 2). 항체 동정을 위해 비예기항체 동정검사(DiaMed, Cressier, Morat, Switzerland)를 시행하였고(Table 3) 더 정확한 동정을 위해 다른 패널(Ortho, Raritan, New Jersey, USA)을 사용하여 동시에 검사를 시행하였다(Table 4). 항체동정검사에서는 항-E, 항-c, 항-Jk^b 항체가 있는 것이 의심되었다. 추가로 적혈구 항원검사를 의뢰하였고 E, c, Jk^b 항원이 음성으로 나왔다(Table 5). 항체동정검사와 항원검사 결과를 종합할 경우 항-E, 항-c, 항-Jk^b 항체가 있을 것으로 추정되었다. 수혈전 검사의 정확성을 확인하기 위하여 수혈된 혈액의 tube segment와 환자의 혈청을 사용하여 교차시험을 하려 하였으나 지역병원에 환자의 검체가 존재하지 않아 시행하지 못하였다. 또한 지역 병원에서도 시행한 교차시험의 방법, 종류 및 시약의 관리상태 등에 대해 확인을 하려 하였으나 대한임상검사정도관리협회의 외부정도관리에 참여하지 않는 기관으로 확인할 수 없

었다.

환자는 복합 비예기항체에 의한 급성 용혈수혈반응으로 진단하였고, 급성 신부전에 준하여 수액공급 및 지속적 신대체요법을 시행하였다. 그 후 전신상태가 호전되어 투석으로 전환하였다. 치료 중 수혈이 필요하였으며, 환자는 ABO 불일치를 보여 C, e, Jk^b 항원 음성이고 미세원주 응집법으로 시행한 교차시험에서 적합한 O+형 농축적혈구 11단위와 AB+형 농축혈소판 12단위 및 신선동결혈장 2단위를 수혈 받았다. 수혈에 따른 부작용은 관찰되지 않았다. 환자는 1개월 간의 대증치료 후 상태가 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

급성 용혈수혈반응은 ABO 불일치에 의한 경우가 가장 흔하며 비예기항체에 의해서도 생길 수 있다. ABO 불일치 수혈은 대개 사무적인 착오나 오류로 인해 일어나며 심각한 반응을 초래할 수 있다. ABO 불일치 수혈의 위험성은 의료인들이 충분히 인지하고 있으며 그로 인해 수혈전 검사의 질이 높아지고 있으며 사고를 예방하기 위한 정책들이 제안되어 있다[5]. 그러나 비예기항체에 의한 부작용은 여러 예가 보고되어 있으며 사망사례도 보고되어 있으나 그 심각성에 비해 충분히 인지되지 못하고 있다[2-4]. 국내에서 비예기항체 검출빈도는 0.33~1.43% 정도로 알려져 있으며[6-8] 많은 병원에서는 비예기항체 선별검사를 시행한 후 수혈을 시행하고 있으며, 2016년 질병관리본부에서 나온 수혈가이드라인에 따르면 수혈전 비예기항체 선별검사를 실시하거나 항글로불린 교차시험을 반드시 실시하여야 한다[9].

그러나 일부 비예기항체는 체내에서의 반응 정도에 비해 시험관 내 반응도가 낮은 경우가 있

Table 2. Serologic findings showing acute hemolytic transfusion reaction

ABO typing	
Anti-A	Negative
Anti-B	4+
A cell	4+
B cell	2+
Direct Coombs test	Negative
Antibody screening test	
Screening cell I	3+
Screening cell II	4+
Autocontrol test	Negative

Table 3. Antibody identification test (Dia-med ID Panel)

Cell	Rh-hr			Kell			Duffy		Kidd	Lewis		P	MNS			Luth.	Xg	Result												
	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	Xg ^b	LISS/ Coombs	Enzyme
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	—	—
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	nt	nt	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	3+	4+	4+
3	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	4+	4+	4+
4	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4+	4+	4+
5	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	4+	4+	4+
6	0	0	0	+	+	0	+	w ⁺	+	+	nt	nt	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	4+	4+	4+
7	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	4+	4+	4+
8	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	4+	4+	4+
9	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	0	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	4+	4+	4+
10	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	+	0	4+	4+	4+
11	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	+	+	0	+	+	4+	4+	4+
A/C																												—		—

Abbreviations: Luth., Lutheran; nt, not tested; A/C, auto control.

Table 4. Antibody identification test (Ortho-Clinical Diagnosis Panel A)

Cell No.	Rh-hr				Kell				Duffy		Kidd	Sex-linked	Lewis		MNS		P	Lutheran	Result										
	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	Le ^a	Le ^b	S	s	M	N	P ₁
1	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	3+
2	+	+	0	0	0	0	0	0	nt	+	nt	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	3+
3	+	0	+	0	0	0	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	4+
4	+	0	+	+	0	0	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
5	0	+	0	+	+	+	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
6	0	0	+	+	+	0	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
7	0	0	0	+	+	+	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
8	0	0	0	+	+	+	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
9	0	0	0	+	+	+	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	4+
10	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	+	+	4+
11	+	+	0	+	+	0	0	0	nt	+	nt	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	—

Abbreviation: nt, not tested.

Table 5. Expected RBC phenotype using genotyping in this case after transfusions

Phenotype	Result	Phenotype	Result	Phenotype	Result
C	+	Js ^a	—	Di ^a	—
E	—	Js ^b	+	Di ^b	+
c	—	Jk ^a	+	Do ^a	—
e	+	Jk ^b	—	Do ^b	+
C ^w	—	Fy ^a	+	Hy	+
V	—	Fy ^b	—	Jo ^a	+
hr ^S	+	M	+	Co ^a	+
VS	—	N	+	Co ^b	—
hr ^B	+	S	—	Yt ^a	+
K	—	s	+	Yt ^b	—
k	+	U	+	Lu ^a	—
Kp ^a	—	Mi ^a	—	Lu ^b	+
Kp ^b	+				

어 시간이 지날수록 항체 역가가 감소하여 교차 시험에서는 적합한 결과가 나올 수도 있다. 특히 항-Kidd 항체는 2차 감작에 의해 농도가 급증하지만 다시 항원 자극이 없으면 항체 역가도 급감하는 특징을 가진다. 그로 인해 수혈전 검사에서는 약한 반응을 보이더라도 수혈 후 심한 용혈 수혈반응을 일으킬 수 있으며 국내에서도 다수 보고되어 있다[10-12]. 또한 진단검사의학과 전문의가 없는 기관에서는 비예기항체 선별검사를 실시할 수 없기 때문에 항글로불린 교차시험만 실시한 후 수혈을 하게 되므로 항글로불린 교차시험의 정확도를 높이는 노력이 필요할 것으로 생각된다. 본 증례는 수혈 후 복합 비예기항체에 의해 급성 용혈수혈반응을 일으켰으며, 지역병원에서의 수혈 후 12시간 이내 검체에서 비예기항체가 높은 역가로 검출되었다. 따라서 지역병원에서 수혈전 검사를 정확하게 시행하였다거나 혹은 수혈전에는 비예기항체의 역가가 높지 않다고 하더라도 민감한 방법의 교차시험을 실시하였다면 예방 가능한 수혈반응일 수도 있어서 수혈전 검

사의 중요성을 재강조할 수 있는 증례로 생각된다. 또한 지역병원에서는 수혈 8시간 후에 황달 및 췌노가 발생하였음에도 불구하고 수혈이상반응을 의심하지 못하고 용혈요독증후군으로 간주하였기에 수혈이상반응에 대한 교육이 필요한 것으로 보여진다. 더욱이 지역병원에서는 수혈부작용 조사를 위하여 수혈전 검체를 일주일 이상 보관하여야 하는 규정도 인지하지 못하고 있었다. 수혈이 이루어지는 소규모 병원들의 수혈전 검사 및 안전수혈과 관련한 절차에 대한 교육이 중요할 것으로 사료된다.

2013부터 2015년까지 대한임상검사정도관리 협회에서 시행한 혈액은행 분과 신빙도조사 결과에 따르면 부적합 검체의 교차시험 검사의 정답률은 91.2~98.3%를 보였다[13-15]. 또한 비예기항체 선별검사에서는 90.9~100%의 정답률을 보였고 동정검사에서는 69.8~100%의 정답률을 보였다[13-15]. 대체적으로 높은 정답률을 보이고 있지만 수혈을 실시하지만 신빙도 조사에 참여하지 않은 기관도 많기 때문에 교차시험 부적합 검체를 적합으로 판정을 하여 수혈하는 경우도 생길 수 있을 것으로 보인다. 본 증례의 지역 병원에서도 외부정도관리에 참여하지 않은 것으로 확인 되었다. 또한 비예기항체 선별검사와 동정검사에서는 Rh 혈액형 그룹처럼 흔히 볼 수 있는 항체는 정답률이 높았지만 항-Jk^a, 항-M 항체처럼 흔히 보기 힘든 비예기항체나 복합 비예기항체가 존재할 경우에는 정답률이 매우 떨어지는 것을 알 수 있었다[13-15]. 이는 대부분의 혈액은행 검사들은 내부정도관리물질이 널리 상품화되어 있지 않고 상품화되어 있더라도 고가이기 때문에 구입하지 않고 자체적으로 사용하는 경우가 많기 때문에 정도관리가 쉽지 않기 때문인 것으로 보인다.

비예기항체는 심각한 급성 용혈수혈반응을 비

로운 심각한 부작용을 일으킬 수 있지만 그 위험성에 비해 충분히 인지되지 못하고 있다. 안전한 수혈을 위해서 항글로불린 단계를 포함한 교차시험이나 비예기항체 선별검사를 실시하여야 한다. 비예기항체에 의한 수혈부작용을 예방하기 위해 선별검사가 필수적으로 시행되어야 할 것으로 생각되며 선별 및 동정검사를 시행하는 기관에서도 정도관리에 더 많은 노력을 기울여야 할 것으로 생각된다. 또한 선별검사를 실시하지 못하는 기관에서의 항글로불린 교차시험 검사의 정확도를 높이기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 복합 비예기항체에 의한 급성 용혈 수혈반응을 보고하고자 한다. 다회의 수혈력을 가진 41세 남자가 농축 적혈구 2단위를 수혈 받은 후 급성 용혈수혈반응으로 인한 급성 신부전 및 파중혈관내응고가 발생하여 입원하였다. 직접 항글로불린검사는 음성이었고, 비예기항체 선별검사는 강양성 결과를 보였다. 2가지의 패널로 검사한 비예기항체 동정검사서 항-E, 항-c, 항-Jk^b 항체가 동정되었다. 환자는 급성 용혈수혈부작용으로 진단 받았으며 1개월의 대증치료 후 상태가 호전되어 퇴원하였다. 비예기항체에 의한 수혈부작용을 예방하기 위해 항글로불린 단계를 포함한 비예기항체 검출 검사가 필수적으로 시행되어야 하며 실시 기관에서의 더욱 엄격한 정도관리가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Han KS, Park KW, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:290-4
2. Arndt PA, Garratty G, Marfoe RA, Zeger GD. An acute hemolytic transfusion reaction caused by an anti-P1 that reacted at 37 degrees C. Transfusion 1998;38:373-7
3. Mun SH, Lee SH, No MY. A case of acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Di(a) antibody -A case report-. Korean J Anesthesiol 2012;63:353-6
4. Park TS, Kim KU, Jeong WJ, Kim HH, Chang CL, Chung JS, et al. Acute hemolytic transfusion reactions due to multiple alloantibodies including anti-E, anti-c and anti-Jkb. J Korean Med Sci 2003;18:894-6
5. Cho D, Hyun JW, Ryang DW. Prevention of ABO incompatible blood transfusion: '2-2-2 safe blood transfusion campaign'. Korean J Blood Transfus 2013;24:79-81
6. Shin S, Lee Y, Yoon KK, Kim YA. The frequency of unexpected antibodies and clinical characteristics of transfusion candidates in a general hospital during the past 12 years. J Lab Med Qual Assur 2012;34:99-105
7. Shin JW. Unexpected red cell antibody detection by conditional combination of LISS/Coombs and NaCl/Enzyme gel tests at a tertiary care hospital in Korea: A 5-year study. Blood Res 2013;48:217-21
8. 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;24: 67-71
9. Jeong KS. Transfusion guideline. 4th ed. Osong: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016:5
10. Hur M, Han BY, Han KS, Yoo WH, Ahn H, Lee DY, et al. Two cases of severe hemolytic transfusion reactions caused by anti-Jkb antibody. Korean J Blood Transfus 1997;8:139-45
11. Kim KS, Han JH, Chu WS, Kim HO. A case

- of intravascular hemolytic transfusion reaction due to anti-Jkb. Korean J Blood Transfus 2001; 12:63-6
12. Park TS, Kim HH, Son HC, Kim BC. Hemolytic transfusion reaction with acute renal failure due to anti-Jkb: a case study. Korean J Blood Transfus 2002;13:89-92
 13. Lim YA, Oh JS, Kwon SW, Kwon KC, Kim SY, Park KU, et al. Annual report on external quality assessment of blood bank tests in Korea (2013). J Lab Med Qual Assur 2014;36: 55-63
 14. Lim YA, Oh JS, Kwon SW, Kwon KC, Kim SY, Park KU, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for blood bank tests in Korea (2014). J Lab Med Qual Assur 2015;37:47-55
 15. Lim YA, Cho HS, Kwon SW, Kwon KC, Kim SY, Park KU, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for blood bank tests in Korea (2015). J Lab Med Qual Assur 2016;38:59-67