급성용혈수혈반응 환자에서 혈장교환을 통한 원인 항체의 제거

김남수¹ · 이재현^{1,2} · 김달식^{1,2} · 이혜수^{1,2} · 최삼임^{1,2} · 조용곤^{1,2}

전북대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원²

Elimination of Causative Antibody by Plasma Exchange in a Patient with an Acute Hemolytic Transfusion Reaction

Namsu Kim¹, Jaehyeon Lee^{1,2}, Dal Sik Kim^{1,2}, Hye Soo Lee^{1,2}, Sam Im Choi^{1,2}, Yong Gon Cho^{1,2}

Department of Laboratory Medicine, Chonbuk National University Medical School¹, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital², Jeonju, Korea

An ABO-incompatible transfusion is a very rare event but it can cause severe adverse effects, including death. The prognosis is affected by various factors, such as the volume of infusion, underlying diseases, and immunologic state. Until now, however, there has been no consensus regarding the treatment of an ABO-incompatible transfusion except for conservative treatment. A 57 year-old male patient visited the authors' emergency unit with multiple trauma due to a car accident. He had a deep laceration on his left neck accompanied by severe bleeding. Because of his low blood pressure and low hemoglobin level due to bleeding, an emergency transfusion was attempted. Unfortunately, one unit of RBC was transfused incorrectly into the patient due to a clerical error during the identification of the patient. The patient was typed as O, RhD positive; the RBC administered was A, RhD positive. After the transfusion, the patient showed an acute hemolytic transfusion reaction due to gross hematuria. Plasma exchange was attempted and medical treatment with high dose steroid with diuretics was done simultaneously. Two cycles of plasma exchange were done and the patient appeared to recover from the acute adverse effects of the transfusion. The plasma exchange was stopped and medical treatments for the transfusion reactions were maintained for ten days. The patient recovered fully and was discharged after one month. Based on this case, although more studies are necessary for approval as a standard therapy, this case suggests that immediate plasma exchange with medical treatment can be very helpful for eliminating the isoagglutinins in ABO-incompatible transfusions. (Korean J Blood Transfus 2018;29:79-85)

Key words: ABO incompatible transfusion, Plasma exchange, Acute hemolytic transfusion reaction

Received on February 23, 2018. Revised on March 19, 2018. Accepted on March 19, 2018

Correspondence to: Yong Gon Cho

Department of Laboratory Medicine, Chonbuk National University Medical School, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: 82-63-250-2388, Fax: 82-63-250-1200, E-mail: choyg@jbnu.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3011-6875>

© 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 ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

서 론

ABO 부적합 수혈은 급성용혈수혈반응에 의해 치명적인 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 ABO 부적합 수혈의 원인들 중에서 가장 흔한 경우는 환자 식별 오류이다[1]. 문헌에 따르면 50 mL 이상의 ABO 부적합 수혈을 받은 환자의 17%가 사망하였고, 100 mL 이상의 ABO 부적합 수혈을 받은 환자 사망한 경우는 67%로, 수혈량이 많을수록 사망률이 증가하였다[2,3].

급성용혈수혈반응의 대표적인 증상은 빈맥, 발열, 오한, 호흡곤란, 허리나 등의 통증 또는 복통 등이며 저혈압, 파종성혈관내응고증, 급성 신부전 등의 심각한 합병증도 나타날 수 있다. 이러한 증상은 수혈된 적혈구 항원에 대한 환자 혈액 내 항체의 항원-항체 반응으로 시작되어 보체계 활성화를 통해 일어난다. 보체 활성화 산물 중 C3를 C3a와 C3b로 분할시키고 C3b에 의해 막 공격 복합체가 형성되면 적혈구막이 파괴되어 용혈이 일어나고 C5a, C3a와 함께 비만세포에서 히스타민과 세로토닌의 분비를 유도하여 혈관의 확장과 호흡기와 소화기계통의 평활근 수축을 유발한다. C3a, C5a는 단핵구, 대식세포, 혈관내피세포 등에서 인터루킨과 중양괴사인자를 방출시키고 혈액 응고기전을 활성화시켜 파종성혈관내응고증을 유발하는 것으로 알려져 있다[4,5].

급성용혈수혈반응에 의한 합병증의 치료는 수혈을 중단하고 수액과 이뇨제의 사용으로 저혈압과 신부전을 방지하며 적절한 대증 요법을 시행하는 것이 일반적이나 정립된 치료법이 존재하지 않는 것이 현실이다. 혈장교환(plasma exchange)은 환자의 순환 혈장으로부터 병적 성분을 분리하여 제거하며, 혈장교환 과정에서 반출된 만큼의 혈장을 보충 용액으로 대체하므로 혈액 응고인자 등의 혈액 내 중요한 기질을 공급해 주는 치

료이므로, 급성용혈수혈반응의 부작용 치료에 사용할 만한 가치가 있다고 할 수 있다.

본 저자들은 다발성 외상으로 내원한 환자에서 200 mL 이상의 ABO 부적합 수혈로 인해 심각한 합병증을 보였음에도 불구하고 빠른 혈장교환과 내과적 치료를 통해 완전히 회복된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 57세 남자로 경부의 깊은 열상과 출혈을 동반한 다발성 외상으로 본원 응급실로 내원하였다. 내원 당시 혈압은 80/50 mmHg, 심박수는 분당 108회, 호흡수 분당 23회, 체온 34.7°C였으며, 혈액형은 O형, RhD 양성, 비예기항체 선별검사는 음성이었다.

환자는 경부 열상의 지속적인 출혈로 추적 관찰한 혈색소가 내원 당시(13.3 g/dL, 참고범위 13.0~18.0 g/dL)보다 크게 감소하였고(10.6 g/dL), 수축기 혈압이 60 mmHg로 바뀌면서 의식상태가 저하되어 기도삽관을 시행하였으며, 빠른 속도로 응급수혈을 시행하면서 출혈부위에 대한 응급수술을 위해 수술실로 이동하였다. 그러나, 수술직전 소변액의 색깔이 붉은 색으로 바뀐 것을 발견한 의료진에 의해 환자의 혈액형과 다른 A형, RhD 양성인 적혈구가 수혈되었음을 알게 되었으나 이미 한 단위의 농축적혈구가 모두(250 mL) 수혈된 상황이었다.

육안적 혈뇨가 관찰된 소변의 요검사 결과, RBC 1-4/HPF, WBC 5-9/HPF, occult blood 3+ 였다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time (PT) 15.9 초(참고범위 9.2~12.6초), PT INR 1.50 (참고범위 0.88~1.19)로 연장되었고, D-dimer는 11.78 mg/L (참고범위 ≤0.5 mg/L), FDP는 45.88 µg/mL (참고범위 ≤2.01 µg/mL), 혈청 lactate dehydrogenase

(LD)는 1,313 IU/L (참고범위 218~472 IU/L)로 증가되어 파중성혈관내응고증 소견을 보였다. ABO 부적합 수혈 4시간 후 시행한 직접 항글로불린 검사(polyspecific)는 양성(2+)이었고, 동종응집소(isoagglutinin)의 역가 검사는 환자의 혈청을 DTT (dithiothreitol)로 처리하지 않고 생리식염수로 계단 희석한 검체(25 μ L)를 0.8% A형 적혈구부유액(50 μ L)과 함께 미세원주응집카드(LISS-Coombs/NaCl-Enzyme card) (BioRad, Cressier sur Morat, Switzerland)에 첨가하여 37°C에서 15분간 반응시킨 후 판독한 결과, total (LISS-Coombs)/IgM (NaCl-Enzyme) anti-A는 각각 1,024 이상/512를 나타내

어 혈장교환을 시행하였다.

혈장교환에는 Spectra Optia (Terumo BCT, Lake-wood, CO, USA)를 사용하였다. 환자의 체중은 75 kg, 헤마토크릿은 30.2%로 계산된 혈장량은 3,434 mL (Nadler's equation)[6]이었다. 혈장교환 목표량을 3,400 mL로, 치환용액으로 20% 알부민 3 단위(총 300 mL)와 생리식염수 1,200 mL를 사용하여 제조한 용액과 신선동결혈장 12 단위(총 1,920 mL)를 준비하였다. 시술에 따라 실제 주입된 치환용액은 신선동결혈장 1,864 mL과 항응고제(acid citrate dextrose, ACD) 98 mL를 포함하여 총 3,462 mL이었고, 제거한 혈장량은 3,547 mL

Table 1. Profile of the laboratory tests

Parameters (unit, NR)	Admission	Post-transfusion	Post-TPE (1st)	Post-TPE (2nd)	After 1 week
WBC ($\times 10^3/\mu$ L, 4.8~10.8)	10.9	27.7	16.8	17.3	8.09
Hb (g/dL, 13.0~18.0)	13.3	11.6	8.1	10.0	8.4
Hematocrit (% , 42~52)	38.5	33.0	23.2	29.7	14.5
Platelets ($\times 10^3/\mu$ L, 130~450)	198	138	85	75	162
PT (sec, 9.2~12.6)	12.7	15.7	14.6	12.6	11.4
PT (% , 79~120)	78	60	66	78	89
PT (INR, 0.88~1.19)	1.20	1.48	1.38	1.19	1.08
aPTT (sec, 24.8~36.1)	24.2	35.2	39.5	32.3	28.2
D-dimer (μ g/mL, 0~0.49)	5.19	11.78	1.97	1.59	3.62
Fibrinogen (mg/dL, 191~471)	145	124	141	218	580
FDP (μ g/mL, <2.01)	20.46	45.88	9.6	5.47	15.43
AT III (% , 71~129)	48	30	37	45	53
T-bilirubin (mg/dL, 0.2~1.2)	1.12	1.00	4.83	1.76	1.55
D-bilirubin (mg/dL, <0.4)	0.33	0.27	3.56	1.16	0.84
LD (IU/L, 218~472)	711	1313	890	718	899
RBC (Urine) (/HPF, 1~4)	nt	5~9	5~9	1~4	16~20
WBC (Urine) (/HPF, 1~4)	nt	1~4	5~9	1~4	1~4
OB (Urine) (negative)	nt	3+	3+	Negative	1+
DAT (negative)	nt	2+	$\pm$	nt	-
Isoagglutinin titer (total/IgM anti-A)	nt	>1,024/512	8/2	1,024/2	nt

Abbreviations: NR, normal range; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin degradation product; AT III, antithrombin III; Hb, Hemoglobin; WBC, white blood cell; LD, lactate dehydrogenase, HPF; high power field, OB; occult blood, DAT; direct antiglobulin test, nt; not tested

이었다. 첫 번째 혈장교환 후 환자의 동종응집소 역가(total/IgM anti-A)는 각각 8/2 이하, 직접항글로불린검사(IgG)도 약양성, LD도 890 IU/L로 감소하였다 (Table 1, Fig. 1). 다음날 시행한 두 번째 혈장교환에서 환자의 혈장교환 목표량은 3,700 mL로 설정하였고, 치환용액은 20% 알부민 3 단위(총 300 mL)와 생리식염수 1,200 mL를 사용하여 제조한 용액과 신선동결혈장 14 단위(총 2,240 mL)를 준비하였고, 신선동결혈장 2,239 mL와 항응고제 88 mL를 포함하여 3,827 mL를 주입하였고, 3,910 mL의 혈장을 제거하였다. 두 번째 혈장교환 후 동종응집소 역가(total/IgM anti-A)는 1,024/2이었고, LD는 718 IU/L, occult blood 결과는 음성으로 전환되었다. 혈액응고 검사 결과 PT

12.6초(참고범위 9.2~12.6초), PT INR 1.19 (참고범위 0.88~1.19), aPTT 32.3초(참고범위 24.8~36.1초)로 정상화 되었다. D-dimer 1.59 mg/L (참고범위 ≤ 0.5 mg/L), FDP 5.47 μ g/mL (참고범위 ≤ 2.01 μ g/mL)의 결과를 포함한 전체적인 검사 결과는 환자의 급성용혈수혈반응이 회복되는 양상을 나타내었고 임상적으로 혈압저하와 혈뇨 등의 증상도 정상으로 호전되어 추가적인 혈장교환은 시행하지 않았다. 2회의 혈장교환과 병행하여 시작한 내과적 치료, 즉 이뇨제와 수액 치료, 그리고 고용량 스테로이드 등은 10일 동안 더 지속하였고 수혈과 관련된 부작용이 모두 회복된 것으로 판단되어 내과적 치료도 중지하였다. 환자는 입원 한달 후 외상과 관련된 문제가 해결된 후 퇴원하였다.

Fig. 1. Representative changes in some of the laboratory profiles between transfusion and TPE showing the effects of TPE in the ATHR. Abbreviations: ATHR, acute transfusion hemolytic reaction; PT, prothrombin time; FDP, fibrin degradation product; LD, lactate dehydrogenase; TPE, therapeutic plasma exchange.

고 찰

ABO 부적합 혈액은 10 mL의 수혈에도 급성용혈수혈반응을 일으킬 수 있다[7]. ABO 부적합 수혈의 가장 흔한 원인은 환자 식별 오류인데 뉴욕 주에서 1990년부터 1999년까지 10년간 보고된 수혈 보고서를 분석한 문헌에 따르면 총 462건의 수혈 오류 중 171건(37%)이 환자 확인 과정의 오류였다. 또한 237건의 ABO 부적합 수혈 가운데 117건에서 용혈수혈반응이 나타났으며 환자 사망은 5건이 발생하였다[1].

급성용혈수혈반응이 발생하였을 때 면역 반응의 산물들이 환자의 증상과 합병증, 예후와도 관련이 있기 때문에 신속한 제거가 필요하다. 더불어 저혈압 방지 및 신 혈류량 유지를 위한 내과적 치료가 병용되어야 한다. 증례 환자의 경우 저혈압과 급성 신 손상을 방지하기 위해 시간당 150 mL의 소변량 유지를 목표로 결정질 수액과 이뇨제를 처방하여 신 혈류량을 유지시켰고 실제로

BUN(11 mg/dL, 참고범위 8~23 mg/dL), creatine (0.38 mg/dL, 참고범위 0.7~1.7 mg/dL) 결과 등을 통해 환자에게 급성 신 손상이 유발되지 않았음을 확인하였다.

급성용혈수혈반응의 주요 병태생리적 기전이 헌혈자 적혈구에 대한 수혈자 항체의 면역반응에 의한 용혈과 그로 인한 연쇄작용이므로 면역반응의 원인 항원이나 항체를 제거함으로써 면역 반응을 감소 시키거나 연쇄작용에 관여하는 단계를 차단하는 치료 방법을 생각해 볼 수 있다. Weinstock 등은 ABO 부적합 수혈을 받은 환자에서 면역복합체 형성으로 인한 보체계의 활성을 차단하는 Eculizumab을 이용하여 환자를 치료한 증례를 보고하였다[8]. Eculizumab은 C5에 대한 IgG 단클론 항체로 C5에 결합하여 C5가 C5a와 C5b로 분할되어 막공격 복합체를 형성하는 것을 방해하여 그 효과를 나타낸다. 하지만 많은 양의 ABO 부적합 혈액을 수혈 받은 환자에 대한 효과가 검증되지 않았고, 치료제 자체가 매우 고가이며, 1회 투여로 치료가 끝나지 않기 때문에 치료 비 상승 등의 현실적인 문제로 사용에 제한이 있다.

이미 수혈된 적혈구, 즉 항원을 제거 하는 방법은 어려우므로 항체 및 면역복합체를 제거하여 수혈자의 혈중 항체가를 낮추는 방법이 유효한 방법이 될 수 있다. 혈장교환은 환자의 혈중에 존재하는 항체 및 항원 항체 복합체와 그 외 각종 면역 반응 산물을 효과적으로 제거하고 부족한 혈액응고인자 등의 보충이 가능하다는 점에 있어서 급성용혈수혈반응의 치료로 적용할 수 있다. 증례 환자의 경우 과중성혈관내응고증의 징후를 보이고 있었기 때문에 조기 시술은 부작용의 진행의 예방에도 도움을 줄 수 있다고 판단하였다. 2017년 일본에서 수술 중 O형, RhD 양성 환자에게 B형, RhD 양성 적혈구 280 mL가 수혈된 환자를 지속적 투석여과법(continuous hemodiafiltration)

과 혈장교환으로 치료한 증례가 보고되었다[9].

다만 혈액학적으로 불안정한 환자에 있어서 혈장교환은 시술 자체가 환자에 위험 요소로 작용할 수 있으므로 금기로 알려져 있다[10]. 증례 환자의 경우 출혈과 용혈 반응에 따른 부작용으로 인해 혈액학적으로 매우 불안정한 상태였으나, 지혈 수술 및 적극적인 내과적 치료로 혈액학적으로 안정화되어 혈장교환을 시행할 수 있었다. 또한 혈장교환으로 인한 항응고제의 과다 투입이나 혈액학적 불안정 등의 부작용 발생 가능성을 낮추기 위해 환자의 혈장량(1 plasma volume)을 치환 목표로 혈장교환을 시행하였다. 실제로 많은 양의 혈장교환을 시행할 경우, 응고장애나 구연산 독성 또는 전해질 불균형 등의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다[11].

첫 번째 혈장교환 이후 환자의 동종응집소 역가가 유의하게 감소함을 확인하였고, 그 외 검사 지표들도 정상화되는 소견을 보여 혈장교환이 효과가 있다고 판단하였다. 두 번째 혈장교환을 시행 후 환자의 다른 검사 지표는 회복되는 양상이 지속되었고 IgM 동종응집소의 증가 없이 IgG 동종응집소의 역가만 상승하는 소견을 보였다. 이는 IgM이 혈관내에 75% 정도 분포하고 생성속도가 느려 제거가 잘 되지만, IgG는 혈관내 45%, 혈관외에 55% 정도 분포하며 생성 속도가 빠르고 일단 제거 후에 혈관 외에 존재하던 IgG의 유입이 쉽기 때문인 것으로 보인다[12]. 증례 환자의 경우, 첫 번째 혈장교환 이후 이러한 반응이 나타나지 않았으나 두 번째 혈장교환 후에 반동현상이 나타난 이유는 항체 생성에 필요한 시간 때문으로 생각된다. 즉 처음 혈장교환 이후에는 다시 혈관 내로 유입될 IgG 항체가 많지 않아 반동 현상을 보이지 않았지만 두 번째 혈장교환을 시행한 시기에는 충분한 IgG 항체가 생성되어 혈관 외에 다른 조직으로부터 혈관 내로 유입된 결과

가 반동 현상으로 나타났을 것으로 추정된다. 2회의 혈장교환 이후 환자는 임상적으로 대부분의 증상이 사라져 추가적인 혈장교환은 시행하지 않고 내과적인 치료만 지속하였다.

비록 ABO 불일치에 의한 급성용혈수혈반응 환자에서 혈장교환을 이용한 원인 항체인 동종응집소의 즉각적인 제거가 표준 치료법으로 인정되려면 더 많은 연구가 필요하겠지만, 본 증례를 통해서 볼 때 ABO 부적합 수혈이 이루어진 상황에서 가능한 최단 시간 내에 혈장교환을 시행하는 것은 환자의 예후에 긍정적인 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

요 약

ABO 부적합 수혈은 매우 드물게 발생하지만, 사망 등 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 예후는 주입된 양이나 기저 질환, 면역 상태 등의 다양한 요소에 의해 영향을 받으나, 지금까지 ABO 부적합 수혈의 치료에 대해 보존적 치료 외에는 일치된 치료법이 없었다.

57세 남자 환자가 교통 사고로 인한 다발성 외상으로 응급실을 방문하였다. 환자는 심한 출혈을 동반한 왼쪽 목에 깊은 열상을 보였다. 출혈로 인해 혈압이 낮고 헤모글로빈이 감소하였기 때문에 응급 상황에서 수혈을 시도하였다.

그러나 한 단위의 적혈구가 환자 식별에 있어서의 사무적 오류로 인해 환자에게 잘못 수혈되었다. 환자는 O, RhD 양성이었으며, 투여된 적혈구는 A, RhD 양성이었다. 수혈 후 발견된 혈뇨로 인하여 환자의 급성용혈수혈반응이 확인되었다. 혈장교환과 이노제를 포함한 고용량 스테로이드 치료를 동시에 시행하였다. 혈장교환은 2회 수행되었고 환자는 수혈의 급성 부작용으로부터 회복된 것으로 판단되어, 혈장교환을 중단하고 수혈 반

응을 위한 내과적 치료를 10일 동안 유지하였다. 환자는 1개월 후 완전히 회복되어 퇴원하였다.

혈장교환이 표준 치료법으로 승인을 받기 위해서는 더 많은 연구가 필요하겠지만, 이 사례를 바탕으로, ABO 부적합 수혈에서 즉각적인 혈장교환은 내과적 치료와 함께 동종응집소를 제거하는 데 매우 도움이 될 수 있다고 제안하는 바이다.

References

1. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000;40:1207-13
2. Janatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, Holland PV. Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. *Am J Clin Pathol* 2008;129:276-81
3. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30:583-90
4. Fung MK. Chapter 27 Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. *Technical manual*. 18th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2014:673-4
5. Han KS, Park KU, Song EY. Chapter 6 Adverse Transfusion Reactions. In: Han KS, Park KU, Song EY. *Transfusion medicine*. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:292-3
6. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962;51:224-32
7. Strobel E. Hemolytic transfusion reactions. *Transfus Med Hemother* 2008;35:346-53
8. Weinstock C, Möhle R, Dorn C, Weisel K, Höchsmann B, Schrezenmeier H, et al. Success-

- ful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. *Transfusion* 2015;55: 605-10
9. Namikawa A, Shibuya Y, Ouchi H, Takahashi H, Furuto Y. A case of ABO-incompatible blood transfusion treated by plasma exchange therapy and continuous hemodiafiltration. *CEN Case Rep* 2018;7:114-20
 10. McGuckin S, Westwood JP, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. *Vox Sang* 2014;106:161-6
 11. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;23:817-27
 12. Korean Society for Laboratory Medicine. Chapter 84 Therapeutic Apheresis. In: Korean Society for Laboratory Medicine. *Laboratory medicine*. 5th ed. Seoul: Panmun Education, 2014:959.