혈장 수혈에 있어서 RhD 면역예방

김민선¹ · 김형석² · 고대현¹ · 황상현¹ · 오흥범¹

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 서울대학교병원 진단검사의학과²

RhD Immunoprophylaxis in Plasma Transfusion

Min-Sun Kim¹, Hyungsuk Kim², Dae-Hyun Ko¹, Sang-Hyun Hwang¹, Heung-Bum Oh¹

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center¹, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital², Seoul, Korea

RhD 부적합(incompatibility)은 수혈의 안전성을 위협하는 가장 주요한 요소 중 하나이다. 혈소판 제제의 경우 RhD 부적합 제제를 수혈해야만 하는 경우에는 수혈량에 따라 RhD 면역글로불린(RhD immunoglobulin, RhIG)을 투여하도록 기준이 잘 정립되어 있다. 반면 혈장 제제의 경우, 아직까지 다수의 국외 주요 수혈가이드라인에서는 특별한 예방 조치가 필요하지 않는 것으로 규정되고 있으며, 2016년 발간된 국내 수혈가이드라인에서도 RhD 음성 환자에게 RhD 양성인 혈장을 수혈한 후 동종면역 예방조치로 RhIG투여를 권고하고 있지는 않다. 다만 국내 수혈가이드라인에서는 가임기 여성의 경우 RhIG 투여를 고려해 볼 수 있다는 정도로 언급만 되어 있다(Table 1)[1].

혈장 제제에는 온전한 형태의 적혈구는 없으나 적혈구 막의 파편이나 기질은 일부 남아있을 수 있다. 이런 경우 온전한 적혈구에 비하여 면역원성이 낮아 대부분의 수혈가이드라인에서는 혈

장 수혈 시 RhD 부적합에 대하여 큰 임상적 의의를 두고 있지 않다. 그러나 RhD 부적합 혈장 수혈에 의한 감염이 의심되는 사례들이 간헐적으로 보고되고 있다. Liu 등의 보고에서는 1800 mL의 신선동결혈장 수혈 후에 첫 수혈로부터 15일 만에 항-D 항체가 환자의 혈액에서 동정되었다. 환자는 56세 여성으로 2번의 임신력이 있었으나 이전 수혈력은 없었다[2]. Rubia 등의 보고에서는 4회 임신력이 있는 53세 여성 환자에서 4단위의 RhD 양성 신선동결혈장 수혈 후 10일째에 항-D 항체가 동정되었다. 환자는 RhD 양성 아기를 출산한 경력이 있었으며 유산 경력이 있으나 당시 RhIG를 투여하지는 않았다[3]. 두 경우 모두 이전에 RhD 감염이 있었을 가능성이 있는 경우에 추가적인 수혈에 의하여 항-D 항체가 생성된 경우였다. McBride 등의 보고에서는 이전에 감염을 일으킬만한 요인이 전혀 없는 경우임에도 RhD 양성 신선동결혈장을 치환용액으로 사용하여 치

Received on June 18, 2018. Revised on July 4, 2018. Accepted on July 13, 2018

Correspondence to: Dae-Hyun Ko

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 82-2-3010-4504, Fax: 82-2-478-0884, E-mail: daehyuni1118@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9781-0928>

© 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

Table 1. Description on Rh immune globulin prophylaxis for RhD negative patients in plasma transfusion according to the major guidelines

Guideline	Description
Korean Society of Blood transfusion/Korea Centers for Disease Control & Prevention, 2016 [1]	Fresh frozen plasma and cryoprecipitate may be selected without regard to the patient's RhD status. On the other hand, high-risk patients, such as premenopausal women, might require selective RhD immunoglobulin (RhD-Ig).
Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion (ANZSBT), 2016 [8]	Plasma products may be selected without regard to the patient's RhD status. RhD immunoglobulin (RhD-Ig) is not required if RhD negative patients receive RhD positive plasma products.
British Committee for Standards in Haematology Guidelines (BCSH), 2004 [9]	Fresh-frozen plasma, MBFFP and SDFFP of any Rh type may be given regardless of the Rh status of the recipient. No anti-D prophylaxis is required if Rh D-negative patients receive Rh D-positive FFP (grade B recommendation, level IIa evidence).

Table 2. Summary of reports on RhD alloimmunization after plasma transfusion

	Liu et al. [2]	Rubia et al. [3]	Connolly et al. [10]	McBride et al. [4]
Age	56	53	63	17
Sex	Female	Female	Male	Female
Obstetric history	2G1P1	4G3P1A*	Not applicable	None
Previous transfusion history of RhD+ blood	None	None	None	None
Clinical diagnosis/condition	Subarachnoid hemorrhage	Mitral/tricuspid valve replacement	Esophageal cancer	Systemic lupus erythematosus
Transfused RhD+ plasma	2,000 mL	4 units	4 units	116 units [†]
Anti-D titer	64	32	Not provided	512
First Anti-D detection date after first transfusion	15 days	10~15 days	2 months	23 days

*No prophylactic RhIG administration after spontaneous abortion; [†]Used as replacement fluids during plasma exchange. One of the 116 units was D(u) phenotype.

Abbreviations: G, gravidity; P, parity; A, abortion.

료적 혈장교환술을 시행하고 약 23일 후에 항-D 항체가 동정되었다[4]. 그 외에도 혈장 제제 수혈 후 RhD 감작을 일으킨 증례 보고가 여럿 있고, 이를 Table 2에 요약하여 나타내었다. 모든 증례

에서 수혈 전 항체 선별/동정 검사에서 항-D 항체의 증거는 보이지 않았다. 비단 RhD 뿐만 아니라 다른 적혈구 항원, 특히 E 항원과 JK^a 항원에 대해서도 혈장 제제 수혈 후 감작 사례가 보고된 바

가 있다[5].

이상의 증례들로 미루어볼 때 혈장 제제도 적혈구 항원에 대한 감각의 위험성을 가지고있는 것으로 생각된다. 특히나 임신 등으로 이전 감각의 가능성이 있는 경우나 대량의 혈장 제제에 노출될 경우 그 위험성이 클 것으로 생각된다. 물론 RhD 양성 혈소판 수혈을 받고 RhIG 투여를 받지 않아도 실제 anti-D 생성은 1%대에 불과하다는 보고도 있어[6] RhD 부적합 혈장 제제 수혈 후에도 그 위험도는 높지 않을 것으로 생각되나 개별 환자 상태와 임상상에 따라 RhIG 투여를 검토하는 것이 필요할 것이다.

혈소판 제제와는 달리 그 투여량에 대한 기준은 명확하지 않으나, 이전 문헌에서 혈장 제제에서의 실제 측정 결과를 보면 신선동결혈장 1단위당 최대 $0.2 \sim 0.8 \times 10^9$ 개의 적혈구를 가지고 있는 것으로 생각된다[4,7]. 이는 신선동결혈장 1단위에 최대 0.1 mL 이하의 적혈구를 포함하고 있는 셈이 되며, RhD 부적합 혈장 제제 수혈 시 소용량 (300 IU) 1 vial로도 신선동결혈장 25 단위 이상에 대하여 감각 예방 효과가 있을 것으로 추정된다. 물론 이는 최대값을 기준으로 한 계산이므로 평균적인 적혈구 함유량은 이보다 훨씬 낮을 것으로 생각되며 국내의 측정 결과는 아니지만 RhIG 투여 용량 결정에 참고가 될 수 있을 것이다.

결론적으로, RhD 뿐만 아니라 다양한 적혈구 항원에 대한 감각의 보고가 이어지고 있는 점을 감안할 때 혈장 제제를 투여할 때에도 적혈구 항원, 특히 RhD에 대한 감각의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 임상적으로는 1) 가임기 여성, 2) 이전 감각의 가능성이 있는 경우, 3) 혈장교환술 등 대량의 혈장 제제 수혈이 예상되는 경우, 4) 향후 지속적으로 수혈 가능성이 있는 경우에서는 RhIG 투여 여부를 보다 적극적으로

고려할 필요가 있을 것으로 생각된다.

References

1. Jung KS. Transfusion guideline. Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention, Korean Society of Blood Transfusion; 2016 Aug. Report No.: 11-1352159-000534-01
2. Liu F, Zhou FY, Hu LH. RBC alloimmunization is an important complication of FFP transfusion: A case report of immune anti-D induced by apheresis fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol* 2009;16:400-3
3. de la Rubia J, García R, Arriaga F, Guinot M, López F, Marty ML. Anti-D immunization after transfusion of 4 units of fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1994;66:297-8
4. McBride JA, O'Hoski P, Barnes CC, Spiak C, Blajchman MA. Rhesus alloimmunization following intensive plasma exchange. *Transfusion* 1983;23:352-4
5. Ching EP, Poon MC, Neurath D, Ruether BA. Red blood cell alloimmunization complicating plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 1991;96:201-2
6. Cid J, Lozano M, Ziman A, West KA, O'Brien KL, Murphy MF, et al. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol* 2015;168:598-603
7. Jilma-Stohlawetz P, Marsik C, Horvath M, Siegmeth H, Höcker P, Jilma B. A new flow cytometric method for simultaneous measurement of residual platelets and RBCs in plasma: validation and application for QC. *Transfusion* 2001;41:87-92
8. Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd. Guidelines for transfusion

- and immunohaematology laboratory practice. 1st ed. Sydney: Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, 2016
9. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11-28
10. Connolly M, Erber WN, Grey DE. Case report: immune anti-D stimulated by transfusion of fresh frozen plasma. Immunohematology 2005;21:149-51