RhD 불일치 조혈모세포이식에서의 수혈 선택

김대원 · 김경희 · 서일혜 · 박필환 · 안정열 · 서자영

가천대학교 의과대학 길병원 진단검사의학과

Transfusion in RhD Mismatch Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Daewon Kim, M.D., Kyung-Hee Kim, M.D., Yiel-Hea Seo, M.D., Pil-Whan Park, M.D.,
Jeong-Yeal Ahn, M.D., Ja Young Seo, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

In some cases, hematopoietic stem cell transplants (HSCT) show differences in the D antigen. In previous studies, there have been few cases of de novo anti-D alloimmunization, and even rarer cases of serious side effects or the outcomes. De novo anti-D alloimmunization has been reported to occur more frequently in minor D mismatch than in major D mismatch. For the RhD type of blood components, RhD-negative type is recommended in transfusion in RhD mismatch HSCT without anti-D in donors and recipients. But in situations of insufficient RhD-negative blood supply, this study suggests that the RhD type of blood components depends on the patients' RhD type before transplantation, and it depends on the donors' RhD type after transplantation, and an RhD-positive platelet transfusion may be available. (Korean J Blood Transfus 2020;31:159-164)

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, D antigen, Alloimmunization, Mismatch, Transfusion support

조혈모세포이식 시 혈액형 항원 간 차이로 용혈수혈반응이 나타날 수 있고, 이식 후에도 적혈구 조혈이 지연될 수 있다. 용혈수혈반응은 ABO 혈액형 부적합에서 가장 흔하고, 다른 혈액형 차이도 환자나 공여자의 항체 보유 여부에 따라 ABO 부적합만큼 주의를 요한다[1]. Rh 혈액형은 ABO 혈액형 다음으로 중요하고, Rh 혈액형군에 속하는 항원들로는 D, C, E, c, e 등 50여 개 이상 있으며, 이 중 가장 면역원성이 강하고 임상적으

로 중요한 것은 D 항원이다. 항-D (anti-D)는 ABO 항체와 달리 자연적으로 발생하지 않으며 D 항원 양성 적혈구에 노출된 후 면역반응이 필요하다. 일단 감작이 되면, 환자는 평생 항-D가 존재하며 사라지는 것은 드물다.

RhD 항원 보유 상태가 공여자와 수혜자 간에 다른 경우, D 항원 불일치(mismatch) 동종 조혈모세포이식이라 한다[2]. “Minor”는 환자가 공여자 항체에 동종 항원이 있을 때, “Major”는 환자가

Received on July 9, 2020. Revised on July 14, 2020. Accepted on July 21, 2020

Correspondence to: Kyung-Hee Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: 82-32-460-3849, Fax: 82-32-460-3415, E-mail: khkim74@gilhospital.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6433-454X>

© 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 ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

공여자 항원에 동종 항체를 형성할 수 있을 때 쓰인다. 드물게, RhD 음성 공여자나 수혜자가 동종 조혈모세포이식 전에 D 항원에 감작되어 항-D가 있는 경우가 있는데, 이는 D 항원 부적합(incompatibility) 동종 조혈모세포이식이라 한다[3].

RhD 불일치 조혈모세포이식 환자에게 수혈 시, 환자가 RhD 음성이고 공여자가 RhD 양성이거나 그 반대인 경우 둘 다 RhD 음성 혈액제제를 수혈하고, RhD 양성 혈소판 수혈 시는 Rh 면역글로불린을 주입하여 항-D 동종면역을 예방해야 함이 알려져 있다[4]. RhD 양성 혈소판 수혈 시 혈소판제제에 포함된 적혈구로 인한 항-D 동종면역이 발생할 위험이 있어 RhD 음성 혈소판 수혈을 선호하자는 의견도 있으나, 최근 태아신생아용혈증후군이 발생할 수 있는 가임기 여성이 아니라면 Rh 면역글로불린 주입 없이 RhD 양성 혈소판 수혈을 하는 것에 대해 재평가를 하자는 의견이 제시되고 있다[1].

RhD 양성 환자에게 RhD 음성 공여자의 조혈모세포이식 후에 완전 생착되면 RhD 음성 적혈구를 생성하는데, 이 때 잔여 RhD 양성 적혈구가 혈류에 최소 4개월간 존재하기 때문에 de novo 항-D 동종면역(de novo anti-D alloimmunization)이 발생할 수 있다. 또는 면역능이 있는 공여자의 B 림프구가 이식 후 환자 적혈구 항원에 반응하여 이로 인해 항체매개 용혈반응이 발생할 수도 있는데, 이는 일과성림프구증후군(passenger lymphocyte syndrome)이다[5]. RhD 적혈구 항원에 대한 감작은 이식의 성패를 좌우하지 않더라도 직접항글로불린검사서 양성을 보인다는 RhD 양성 적혈구를 파괴하여 용혈반응을 일으킬 수 있다[4,6,7]. RhD 음성 환자에게 RhD 양성 공여자의 조혈모세포이식을 시행하는 경우 de novo 항-D가 발생하지 않을 수 있는데, 항-D를 생성할 수 있는 수혜자의 림프구가 골수제거 요법(myeloablative

therapy)으로 파괴되기 때문인 것으로 추정된다. 실제로 이런 환자 및 공여자 군에서 항-D 동종면역이 발생한 사례는 매우 드물게 보고된다[8]. RhD 음성 공여자가 RhD 양성 환자에게 이식한 경우(minor D mismatch) 9%에서 항-D가 생성되고, RhD 양성 공여자가 RhD 음성 환자에게 이식한 경우(major D mismatch) 약 1%에서 항-D가 생성되었으며, 두 가지 경우에서의 항-D 생성 차이가 통계학적으로 유의한 것으로 알려져 있다[9].

Rh 면역글로불린 예방 요법이 이식 전 공여자나 수혜자에서 항-D가 검출되는 RhD 부적합 조혈모세포이식을 시행한 환자에서 이식 후 수혈 시 동종면역 예방을 위해 필요한지 논의가 제기된 바 있다[10]. 한 연구에서는 RhD 음성 공여자로부터 조혈모세포이식을 받은 RhD 양성 환자 1예에서 이식 후 항-D가 검출되었지만, 임상적 및 진단검사적 용혈이 관찰되지 않았고[11], 다른 문헌 또한, RhD 양성 수혜자가 D 항원에 감작된 RhD 음성 공여자로부터 이식 후 일과성림프구증후군에 의한 용혈이 발생한 1예가 있었으나, 항-D 생성 사례는 RhD 양성 공여자로부터 이식 받은 RhD 음성 수혜자들에게 더욱 많았는데 이들은 용혈 증상을 대부분 보이지 않아[12], 결론적으로 Rh 면역글로불린의 예방적 투여가 필수적인지는 확실하지 않다고 하였다[11].

이식 후 생존률은 독일에서 보고한 문헌에서는 혈액형이 불일치한 환자가 RhD 혈액형 일치인 환자보다 5년 생존률이 낮은 것으로 알려졌으나[13], 반면에 미국에서 보고한 문헌에서는 최장 15년까지 추적 결과 RhD 혈액형 일치 및 불일치 모두 생존율 차이가 없는 것으로 보고되었다[14].

적혈구 항원 불일치 조혈모세포이식 환자의 수혈은 환자와 공여자의 면역혈액학적 특성을 모두 고려해야 한다[15]. 공여자와 수혜자 모두 비예기항체선별검사를 통해 ABO 항체 이외에 다

른 항체도 존재 여부를 검사하고 이식 전후에 적절한 혈액 제제를 제공하는 것이 중요한 점으로 강조된다. 이식한 이후에는 수혈 시 매번 수혈 전 검사를 통해 적혈구 항원 적합성에 대한 확인이 필요하고, 적혈구 항체 보유 여부에 대해 과거력 확인이 필요하다. 건강한 공여자 대다수는 공여자-환자 간 혈청학적 교차시험이 환자 안전 증진에 반드시 필요한 것은 아니지만[16] 개별 환자별로 이식 계획 프로그램 수립 시 공여자-환자 조합에게 적절한 검사 항목 지침을 정하는 것이 필요하다.

RhD 혈액형 간 차이가 있는 조혈모세포이식에서 수혈 선택은 RhD 음성 적혈구나 혈소판 및 혈장 제제를 수혈하는 것이 가장 이상적이다. 다만, RhD 음성 혈액제제는 현실적으로 공급이 항상 충분하지는 않은 실정이다. 국내 수혈가이드라인에서 RhD 음성 환자들에게 RhD 양성 혈액제제 수혈은, 적혈구의 경우 응급상황 시 인정되는 경우가 있으며, 혈소판이나 신선동결혈장과 동결침전제제는 가능하며, Rh 면역글로불린 투여를 권장하거나 고려할 것으로 지침한다[17]. RhD 양성 환자가 RhD 음성 공여자로부터 조혈모세포이식

후 완전 생착되면 RhD 음성 적혈구를 생성하지만, 잔여 RhD 양성 적혈구의 혈류 내 잔류로 인해 de novo 항-D가 생성된 경우에는 RhD 음성 적혈구제제 수혈이 필요하다. 반대로 면역억제 상태인 RhD 음성 환자가 RhD 양성 공여자로부터 조혈모세포이식을 받은 경우는 de novo 항-D가 발생하지 않을 수 있으므로[8] RhD 양성 적혈구제제 수혈을 고려할 수 있다고 생각한다. 혈소판 자체에는 RhD 항원이 표현되지 않지만, 혈소판 제제에 포함된 미량의 적혈구로 인한 감작 가능성이 존재한다. 일반적인 경우에도 RhD 음성 환자에게 RhD 양성 혈소판을 수혈한 경우 항-D 동종면역 발생률은 1~7% 이내로 알려져 있으며 특별한 부작용이 없는 경우가 많았다[18-20]. 혈장제제의 경우에도 신선동결혈장 제제 내 포함된 적혈구로 인한 것으로 여겨지는 항-D 동종면역에 대한 보고가 소수 존재하고, Rh 면역글로불린 투여를 가임기 여성, 이전 감작 가능성이 있는 경우, 혈장교환술 등 대량 수혈이 예상되는 경우, 장기적인 수혈가능성이 있는 경우 등 일부 위험성이 높은 상황에서는 고려할 필요성을 언급한 바도 있다[21]. 조혈모세포이식 시 혈장제제 수혈

Table 1. Transfusion selections and de novo anti-D alloimmunization in D antigen mismatched HSCT

Year	Minor D mismatch					Major D mismatch					Total incidence	Country [References]
	Before HSCT		After HSCT		Incidence	Before HSCT		After HSCT		Incidence		
	RBC	Platelet	RBC	Platelet		RBC	Platelet	RBC	Platelet			
2006	Both (D pos, 79%)	Both (D pos, 81%)	D neg only	Both (D pos, 83%)	0% (0/15)	D neg only	Both (D pos, 79%)	Both (D pos, 8%)	Both (D pos, 85%)	0% (0/15)	0% (0/30)	Spain [8]
2008	Not reported		D neg only	Both	11% (3/27)	Not reported		D neg only	Both	0% (0/18)	7% (3/45)	USA [14]
2012	D pos preference		D neg preference		10% (2/21)	D neg preference		D pos preference		0% (0/19)	5% (2/40)	Austria [22]

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; neg, negative; pos, positive.

에 관한 언급은 혈소판제제에 비해 없는 편이나, 항-D 동종면역 위험도는 혈소판 제제와 마찬가지로 낮을 것으로 생각된다.

기존 문헌들에서 minor D mismatch 및 major D mismatch 조혈모세포이식에서 수혈 정책과 de novo 항-D 동종면역 발생률은 Table 1과 같다. RhD 음성 공여자로부터 이식 받는 RhD 양성 환자의 경우(minor D mismatch) 이식 전 적혈구와 혈소판을 RhD 양성 및 음성 두 가지로 수혈 받았고, 이식 후에는 적혈구는 공여자 혈액형과 같은 RhD 음성으로만, 혈소판은 RhD 양성 및 음성 두 가지로 수혈받았다. RhD 양성 공여자로부터 이식받는 RhD 음성 환자의 경우(major D mismatch) 이식 전 적혈구는 환자 혈액형과 같은 RhD 음성으로만, 혈소판은 RhD 양성 및 음성으로 수혈 받았고, 이식 후에는 적혈구와 혈소판 모두 RhD 양성 및 음성 혈액형으로 수혈하였다. 이 문헌에서 항-D 동종면역이 확인된 환자는 없었다[8]. 다른 문헌에서는 이식 후에는 두 가지 RhD 불일치 경우 모두에서 적혈구는 RhD 음성 제제를 수혈하였고, 혈소판은 RhD 음성을 우선적으로 수혈하였으나 공급 부족 시 RhD 양성 혈소판제제로 수혈하였다. 해당 연구에서는 minor D mismatch 이식 사례 27명 중 3명에서 항-D 동종면역이 관찰되었다[14]. 또 다른 문헌에서는 RhD 불일치 조

혈모세포이식 환자의 수혈 정책에 대해서 이식 1일 전까지는 환자의 RhD 혈액형으로 적혈구 및 혈소판제제를 수혈하고 이식 당일부터는 공여자의 RhD 혈액형으로 적혈구 및 혈소판제제를 선택하며, 모든 혈액제제는 백혈구제거필터 및 방사선 조사하여 수혈하였다. 항-D 동종면역이 관찰된 환자는 minor D mismatch 이식 사례 21명 중 2명이었다[22]. 그 외 다른 문헌에서는 major D mismatch 이식 사례 43명 중 2명에서 RhD 양성 혈소판 수혈 뒤 주입된 Rh 면역글로불린으로 인한 일시적인 항-D의 검출이 있었으나, de novo 항-D 동종면역으로 판정할 수 있는 사례는 major와 minor D mismatch 모두에서 관찰되지 않았다[2].

De novo 항-D 동종면역이 발생하지 않은 RhD 불일치 조혈모세포이식 환자 수혈에서 RhD 선택에 대해 Table 2와 같이 제시하였다. 조혈모세포 이식 환자는 골수제거 요법 등으로 인해 면역억제 상태인 경우가 대다수이며, 이는 항-D 생성이 잘 일어나지 않는 요인으로 작용한다. RhD 음성 혈액 제제 보유량이 충분하다면 RhD 음성 혈액제제를 이식 전후 모두 수혈할 수 있겠으나, 현실적으로 RhD 음성 혈액제제는 부족한 경우가 종종 있다. 이런 경우 적혈구와 혈소판 및 혈장제제 모두 RhD 불일치 이식 D-1일까지는 환자의 RhD 혈액형에 따라 수혈하고, 이식 후에는 공여 받은

Table 2. Suggestion of blood type selection in RhD mismatch HSCT without anti-D in donors and recipients in the situation of insufficient RhD-negative blood supply

Difference in RhD type	Donor	Recipient	Before HSCT		After HSCT	
			RBC	Platelet and plasma components	RBC	Platelet and plasma components
Minor mismatch	D-	D+	D+	D+	D-	D-/D+
Major mismatch	D+	D-	D-	D-/D+	D+	D+

Abbreviation: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.

RhD 혈액형에 따라 수혈한다. 특히 혈소판제제의 경우 공급 부족이 발생하기 쉬우므로, 비록 RhD 음성 제제가 선호되는 RhD 음성 환자의 이식 전 수혈이나 RhD 음성 공여를 받은 후에라도, 공급 상황에 따라서는 RhD 양성 혈소판을 수혈할 수 있으며, 추후 임신 가능성이 있거나 대량 수혈일 경우 Rh 면역글로불린 투여를 권장한다.

References

1. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014: 633-4
2. Chan JY, Tokessy M, Saidenberg E, Giulivi A, Tay J, Allan DS. Rh D alloimmunization in allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant 2013; 48:459-60
3. Berkman EM, Caplan SN. Engraftment of RH-positive marrow in a recipient with RH antibody. Transplant Proc 1977;9(1 Suppl 1):215-8
4. Han K, Park K, Song E. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Medical Book Publisher, 2014: 210
5. Taniguchi K, Yoshihara S, Maruya E, Ikegami K, Kaida K, Hayashi K, et al. Donor-derived HLA antibody production in patients undergoing SCT from HLA antibody-positive donors. Bone Marrow Transplant 2012;47:1338-42
6. Girelli G, Arcese W, Bianchi A, Mauro FR, Malagnino F, Adorno G, et al. Hemolysis in Rh-negative female recipient after Rh-incompatible bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Haematologica 1986;71:46-9
7. Lasky LC, Warkentin PI, Kersey JH, Ramsay NK, McGlave PB, McCullough J. Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. Transfusion 1983;23:277-85
8. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés F, Carreras E, Pereira A, Mazzara R, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. Transfusion 2006; 46:169-73
9. Cid J, Lozano M, Klein HG, Flegel WA. Matching for the D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes. Blood Transfus 2014;12: 301-6
10. Heim MU, Schleuning M, Eckstein R, Huhn D, Siegert W, Clemm C, et al. Rh antibodies against the pretransplant red cells following Rh-incompatible bone marrow transplantation. Transfusion 1988;28:272-5
11. de La Rubia J, Arriaga F, Andreu R, Sanz G, Jiménez C, Vicente A, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? Transfusion 2001;41:106-10
12. Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, Branch DR, Spruce W, Sniecinski I, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1986;67:177-81
13. Erker CG, Steins MB, Fischer RJ, Kienast J, Berdel WE, Sibrowski W, et al. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. Transfusion 2005;45:1382-90
14. Wirk B, Klumpp TR, Ulicny J, Herman JH, Gajewski JL, Martin ME, et al. Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion 2008;48:163-8
15. Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell

- transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. Société Française de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant 2000;25:507-12
16. Heddle NM, O'Hoski P, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to determine the safety of omitting the antiglobulin crossmatch from pretransfusion testing. Br J Haematol 1992;81:579-84
17. Korean Society of Blood Transfusion. Transfusion guideline. Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention, Korean Society of Blood Transfusion; 2016 Aug. Report No.: 11-1352159-000534-01
18. 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
19. Cid J, Harm SK, Yazer MH. Platelet transfusion - the art and science of compromise. Transfus Med Hemother 2013;40:160-71
20. Asfour M, Narvios A, Lichtiger B. Transfusion of RhD-incompatible blood components in RhD-negative blood marrow transplant recipients. MedGenMed 2004;6:22
21. Kim MS, Kim H, Ko DH, Hwang SH, Oh HB. RhD immunoprophylaxis in plasma transfusion. Korean J Blood Transfus 2018;29:194-7
22. Worel N, Böhm A, Rabitsch W, Leitner G, Mitterbauer M, Kalhs P, et al. Frequency and prognostic value of D alloantibodies after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning. Transfusion 2012;52:1348-53