Frequencies and Distributions of Unexpected Antibodies at a General Hospital in the Daejeon of Korea

Jae-Jung Kim

Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic University, Daejeon, Korea

대전지역 일개 종합병원에서의 비예기 항체 발생현황과 분포

김재중

가톨릭대학교 대전성모병원 진단검사의학과

When preparing for a blood transfusion, the presence and types of unexpected antibodies should be identified through screening tests. Using the DiaMed-ID system, antibody identification among unexpected antibody screening tests performed at a university hospital in Daejeon area for two years from January 2016 to December 2017 were limited to 55 patients and were predominantly women. A total of 36 patients (65.5%) belonged to the Rh group, 7 (12.7%) patients to the Lewis group, 4 (7.3%) patients to the Kidd and Duffy groups, 3 patients (5.5%) to the MNS group, and 1 (1.8%) to the Rh+Kidd combined group. In the Rh group, 19 (34.5%) patients had Anti-E single antibody, 5 (9.1%) patients had Anti-D single antibody, 4 (7.3%) patients had Anti-E/-c, 4 (7.3%) patients had Anti-C/-e, and 1 (1.8%) patient had Anti-E/-c/-Jk^b. In the Lewis group, three (5.5%) patients had both Anti-Le^a and Anti-Le^b. In the Kidd group, one (1.8%) patient had Anti-Jk^a and three (5.5%) patients had Anti-Jk^b. In the Duffy and MNS groups, only single antibody was found: one (1.8%) patient with Anti-Fy^a, three (5.5%) patients with Anti-Fy^b, two (3.6%) patients with Anti-M, and one (1.8%) patient with Anti-S. This study reflects the recent frequencies and distributions of unexpected antibodies in Daejeon, which would be helpful for the efficient preparation for transfusions.

Key words: Anti-E antibody, Anti-Le^a/Le^b antibody, Anti-E/-c/-Jk^b antibody, Preparation for blood transfusion, Unexpected antibody

Corresponding author: Jae-Jung Kim
Department of Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital, Daejeon Catholic University, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 34943, Korea
Tel: 82-42-220-9615
Fax: 82-42-220-9915
E-mail: leokj2@hanmail.net

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 for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: May 8, 2018
Revised 1st: June 1, 2018
Revised 2nd: June 3, 2018
Revised 3rd: June 24, 2018
Accepted: June 25, 2018

서 론

수혈을 준비하는 과정 중에 미리 비예기 항체의 종류를 알거나 동정하는 것은 안전한 수혈과 밀접한 관계가 있다. 비예기 항체(unexpected antibody) 검사는 ABO 혈액형과 함께 예측되지 않는 여러 원인들에 의한 수혈부작용 발생을 예방할 수 있어서 수혈 부작용의 빈도를 감소시킬 목적으로 필수적으로 실시되고 있다. 이 항체는 주로 임신이나 수혈 등에 의해 다른 적혈구

항원에 노출됨으로써 발생하는 면역항체로, ABO 혈액형 항체와는 달리 존재 여부를 미리 예측할 수 없기 때문이다. 그리고 해당 항원을 가진 수혈된 적혈구를 파괴하여 급성 및 지연성 용혈성부작용이나 신생아용혈성질환 등의 수혈부작용을 유발할 수도 있기 때문이다[1-3]. 최근 국내에서도 비예기 항체에 의한 용혈성 수혈 부작용이 다수 보고되고 있는 추세로[4-7], 대표적으로 Rh항체 및 Kidd, Duffy, Kell 항체 등이 현재 알려져 있다[8, 9]. Lee 등[10]은 다회 수혈환자에서 72시간마다 검체를 새로

채혈하여 검사해 보거나 예민도가 높은 수혈 전 검사방법을 채택하여 수혈부작용 발생에 대한 예방이 필요하다고 하였다. 그러나 연구가 이루어진 대전지역 일개 종합병원에서는 그 동안 다회 수혈환자에서도 종전대로 항체선별검사는 1개월마다 이루어지고 있었고, 임상에서의 항체동정검사 요청이 제대로 이루어지지 않아 동정된 항체의 종류와 특성을 제대로 파악할 수가 없었다. 또한 이 지역의 과거연구에서도 몇몇 자료만 있을 뿐 최근 상황을 반영한 자료는 많이 부족한 실정이었다. 이에 수혈 부작용을 사전에 예방하고 안전한 수혈을 진행하고자 2016년 1월부터 새롭게 비예기 항체 검사의 채혈 기간을 조정하였다. 수혈 예정 환자에 대해 기존의 1개월에서 72시간마다 채혈로 변경하였고, 항체선별검사서 양성인 환자들에 대해 자체적으로 동정검사를 실시하였다. 이에 지난 2년간의 비예기 항체 검사들을 대상으로 항체 양성률과 종류, 그리고 빈도 및 분포 현황 등을 조사하였다. 이러한 정보는 비예기 항체가 생성된 수혈 예정 환자들에게 동정항체별 음성인 혈액을 수혈가능하게 하고, 부작용이 의심되지 않은 혈액제제를 준비함으로써 효율적이고 안전한 수혈준비에 큰 도움이 될 것이라 사료된다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

기존의 1개월마다 채혈 방식에서 72시간마다 채혈로 변경되어 검사가 이루어진 2016년 1월부터 2017년 12월까지, 중부권 일개 대학병원에 비예기 항체 선별검사가 의뢰된 16,734명 중 양성으로 판독된 81명을 대상으로 항체동정과 분포를 분석하였다.

2. 분석 방법

1) 비예기 항체 선별검사

비예기 항체 선별검사는 LISS/Coombs card (DiaMed AG, Cressier, Morat, Switzerland)와 ID-DiaCell I, II혈구(DiaMed AG)를 이용하여 실시하였다. 검사방법은 항체선별혈구 50 μ L와 환자 혈청 25 μ L를 LISS/Coombs card에 각각 넣고, DiaMed incubator (DiaMed AG)에서 37°C로 15분간 반응시킨 후 ID-Centrifuge (DiaMed AG)를 이용하여 10분간 원심분리(1,000 rpm) 하였다. 결과는 제조사의 판독 법에 따라 원주의 사이에 적혈구가 분포하는 상태에 따라서 음성과 4+사이에 약 양성과 1+에서 3+로 판독하였다.

2) 비예기 항체 동정검사

항체동정검사는 11가지 혈구로 구성된 동정혈구 ID-DiaPanel set (DiaMed AG)를 사용하여 선별검사와 같은 방법으로 실시하였다. 11개의 ID-DiaPanel set의 혈구를 원주LISS/Coombs card에 각각 50 μ L씩 넣고, 환자 혈청 25 μ L를 추가로 넣어 DiaMed incubator (DiaMed AG)에서 37°C로 15분간 반응시켰다. 이후 ID-Centrifuge (DiaMed AG)를 이용하여 10분간 원심분리(1,000 rpm)를 실시하였고, 비예기 항체 선별검사와 동일하게 결과를 판정하였다.

결 과

1. 비예기 항체 양성률

2016년 8,611 검체 중 37예(0.43%), 2017년 8,123 검체 중 44예(0.54%)가 양성으로 2년 동안 검사 의뢰된 총 16,734 검체 중에서 양성 검체 수는 81예(0.48%)이었다. 2016년 보다는 2017년에서 양성 환자가 더 많이 조사되었지만 전반적으로 낮은 양성률을 보였고, 남성(23명, 41.8%)보다는 여성(32명, 58.2%)에서 더 자주 검출되었다. 또한 2016년에는 40, 50대가, 2017년에는 60대가 더 많이 검출되는 특성을 보여준 것지만, 일반적으로 30대 이하(3명, 5.5%), 40대(11명, 20.0%), 50대(18명, 32.7%), 60대 이상(23명, 41.8%)으로 연령이 높아지면서 많이 검출되는 특성을 보였다(Table 1).

2. 비예기 항체 동정 빈도 및 분포

비예기 항체 양성으로 판정된 81예를 대상으로 항체동정 검사를 실시한 결과 2016년 27예(33.3%), 2017년 28예(34.6%)로 총 55예(67.9%)에서만 항체가 동정되어 2년 동안 연도별 차

Table 1. The characteristics of detected unexpected antibodies in Daejeon 2016~2017

	2016	2017	No. (%)
Antibody Positive	37	44	81 (100.0%)
Identified	27	28	55 (67.9%)
Unidentified	10	16	26 (32.1%)
Gender			
Male	11	12	23 (41.8%)
Female	17	15	32 (58.2%)
Age			
≤ 30	1	2	3 (5.5%)
31~40	6	5	11 (20.0%)
41~59	11	7	18 (32.7%)
≥ 60	9	14	23 (41.8%)

*Frequencies and distributions of unexpected antibodies at a hospital in Daejeon.

이점은 크게 없었다. 5예(6.2%)는 자가 항체로 동정되었고, 나머지 21예(25.9%)는 동정되지 않았다. 36예(65.5%)에서 Rh 계열이 가장 자주 동정되었고, Lewis 계열이 7예(12.7%), Kidd 계열과 Duffy 계열이 각각 4예(7.3%), MNSs 계열이 3예(5.5%) 순으로 동정되었다. Rh+Kidd 복합항체도 1예(1.8%)에서 동정되었다. Rh 계열에서는 단독항체로 Anti-E가 19예(34.5%)에서 가장 자주 동정되었고, Anti-D가 5예(9.1%)에서 동정되었다. 복합항체로는 Anti-E/-c 3예(5.5%), Anti-C/-e 4예(7.3%)가 동정되었고, Kidd 계열과 함께 Anti-E/-c/-Jk^b 1예(1.8%)가 동정되었다. Lewis 계열은 Anti-Le^a와 Anti-Le^b가 3예(5.5%)에서 단독항체로, 그리고 Anti-Le^a/Le^b 1예(1.8%)에서 복합항체로 동정되었다. Kidd 계열의 Anti-Jk^a는 단독항체로 1예(1.8%)에서 동정되었지만, Anti-Jk^b는 단독항체로 3예(5.5%), 그리고 Rh 계열과 Anti-E/-c/-Jk^b 복합항체로 1예(1.8%)에서 동정되었다. Duffy 계열은 단독항체로만 Anti-Fy^a 1예(1.8%), Anti-Fy^b 3예(5.5%)가 동정되었다. MNSs 계열도 단독항체로 Anti-M 2예(3.6%), Anti-S 1예(1.8%)가 동정되었다(Table 2).

Table 2. The frequency and distribution of unexpected antibodies in Daejeon 2016~2017

Antibody specificity	No. (%)		
	2016	2017	Total
Rh			36 (65.5%)
Anti-E	8	11	19 (34.5%)
Anti-D	3	2	5 (9.1%)
Anti-C	1	1	2 (3.6%)
Anti-c	1	1	2 (3.6%)
Anti-C/-e	3	1	4 (7.3%)
Anti-E/-c	3	1	4 (7.3%)
Lewis			7 (12.7%)
Anti-Le ^a	1	2	3 (5.5%)
Anti-Le ^b	1	2	3 (5.5%)
Anti-Le ^a /Le ^b	1	0	1 (1.8%)
Kidd			4 (7.3%)
Anti-Jk ^a	0	1	1 (1.8%)
Anti-Jk ^b	2	1	3 (5.5%)
Duffy			4 (7.3%)
Anti-Fy ^a	0	1	1 (1.8%)
Anti-Fy ^b	1	2	3 (5.5%)
MNSs			3 (5.5%)
Anti-M	1	1	2 (3.6%)
Anti-S	0	1	1 (1.8%)
Rh+Kidd			1 (1.8%)
Anti-E/-c/-Jk ^b	1	0	1 (1.8%)
Autoantibody	3	2	5 (9.1%)
Total	27	28	55

*Presence and types of unexpected antibodies at a hospital in Daejeon.

3. 비예기 항체 특징

동정된 비예기 항체들은 혈액형 계열에 따라 단독 또는 복합 항체의 형태로 동정되는 특징을 보였다. Rh, Lewis, Kidd 계열은 단독항체 뿐만 아니라 복합항체로도 동정되었고, Duffy 계열과 MNSs 계열은 단독항체로만 동정되었다.

고 찰

비예기 항체의 빈도 및 종류는 연구 대상 군, 대상 연구 집단의 혈액형 빈도, 유전자 빈도, 검사방법, 그리고 관독자의 능력 등에 따라 결과에 큰 차이를 보이는 것으로 알려져 있다[12]. 본 연구에서는 남성보다는 여성에서, 30대보다는 60대에서 비예기 항체 양성 빈도가 높게 조사되었다. 이는 아마도 임신이나 수혈 등에 의해서 비예기 항체가 발생하는 특성 때문으로 사료되지만, 조사기간 2년 동안 연도별 차이점은 거의 없었다. Park 등[15]이 보고한 0.58%보다는 다소 낮았지만, 현재까지 보고된 선행연구들의 0.33%에서 1.34%까지 다양하게 보고되는 추세와 비슷하였다[13-15]. 비예기 항체는 총 81개 양성자 중에서 55예(67.9%)에서만 동정되었다. 26개 검체는 항체 선별검사 후 추가적인 동정검사가 이루어지지 않았거나, 동정검사를 실시했지만 11개의 동정혈구에서 각 항체에 대한 응집형태와 차이를 보여 명확하게 결과가 동정되지 않았다. 아마도 온난 항체 분석방법으로 인해 한냉 항체 계열의 항체들이 검출되지 않았을 것으로 사료된다. Rh 계열이 36예(65.5%)로 가장 자주 동정되었고, 그 뒤를 이어 Lewis 계열 7예(12.7%), Kidd 계열과 Duffy 계열 각각 4예(7.3%), MNSs 계열 1예(1.8%), Rh+Kidd 복합항체 1예(1.8%)가 동정되었다. 2010년에 같은 중부지역을 연구한 Kang 등[11]의 보고에서도 Rh 계열과 Lewis 계열이 자주 동정되어 비슷한 맥락을 보였다. 그러나 MNSs 계열보다 Kidd 계열이 더 많이 동정된 점과, Anti-Le^b, Anti-Fy^a, Anti-S 항체 등이 동정된 점, 그리고 P 계열의 Anti-P1 항체가 전혀 동정되지 않은 점 등이 차이로 나타났다. 가장 자주 동정된 Rh 계열[16]은 우리나라에서 가장 많이 발생하고 있는 항체로 본 연구에서 Lewis 계열의 동정빈도가 Rh 계열보다 감소되거나 P 계열이 동정되지 않은 것은 아마도 짧은 연구기간과 검체수 부족 때문으로 추정되지만, 연구방법 역시 온난항체 검출률이 높은 원주응집법을 사용했기 때문이거나[20], DiaMed-ID system을 이용한 연구에서 Rh 계열항체가 가장 많은 다 빈도로 검출되었다고 보고된 바 있는데, 이러한 원인 때문으로 판단된다[21, 22]. 그리고 단일항체 뿐만 아니라 복합항체들도 자주 동정되었

는데, Kim 등[16]의 연구에서는 Rh 계열의 복합항체가 자주 발생하는 이유를 우리나라 Rh 표현형에서 가장 흔한 CDe형(38.0%), CcDEe형(34.2%) [19] 간에 수혈, 특히 CcDEe형의 혈액이 CDe환자에게 수혈할 경우 동종면역으로 인한 Anti-E의 생성이나 Anti-E/-c 등이 동시에 발생할 수 있어서라고 주장하였는데, 본원 역시 다른 의료기관들과 마찬가지로 적십자 혈액원으로부터 주로 CcDEe형의 혈액들을 공급받고 있어서 비슷한 결과가 나타난 것으로 추정된다. 가장 자주 동정된 단일항체로 Rh 계열의 Anti-E는 임상적으로 의미 있는 용혈성 수혈부작용의 주요 원인 항체 중 하나이다. 그리고 Anti-c와 같이 동반 검출되는 경우가 30~40%로 많은 것으로 알려져 있다[18]. 본 연구에서도 Anti-E/-c 4예(7.3%), Anti-C/-e 4예(7.3%), Anti-Le^a/Le^b 1예(1.8%), Anti-E/-c/-Jk^b 1예(1.8%)의 복합항체가 다양하게 동정되었다. Kim 등[17] 23.9%, Oh 등[18] 30.0%보다 낮게 조사된 Anti-E/-c 복합항체의 빈도는 아마도 조사 기간에 따른 검체 수의 차이로 생각된다. 그리고 비록 1개 검체에서 소수로 동정된 Anti-E/-c/-Jk^b는 가장 자주 동정된 Rh 계열과 Kidd 계열에서 발생된 복합항체라는 점에서, 수혈에 미칠 영향을 고려할 때 매우 특이할 만한 결과라고 할 수 있다. 복합항체는 수혈이나 임신 등과 같이 원인을 알 수 있는 요인들에 의해서 생성되기도 하지만[1-3], 알 수 없는 여러 원인들에 의해서 생성되기 때문에 그 검출자체가 의미가 크다. 이러한 복합항체들은 향후 더 많은 검체 수와 오랜 기간을 대상으로 조사한다면 검출빈도가 더 높아질 것으로 사료된다. 5예(9.1%)에서 검출된 Anti-D는 일반적으로 RhD 음성자가 수혈이나 임신 등의 경로로 적혈구 표면의 D항원에 노출되는 경우에 생성되는 것으로 알려져 있다. 또한 D항원의 면역원성은 다른 혈액형군 항원보다 훨씬 높아 RhD 양성 혈액을 수혈 받은 RhD 음성자의 약 80%에서 anti-D가 생성되는 것으로 알려져 있으므로[19, 23], Rh 음성 혈액 수혈 시 anti-D 항체의 존재 유무를 꼭 확인해서 준비해야 되겠다. 이 연구는 짧은 조사기간으로 인해 더 다양한 비예기 항체 동정과 발생을 반영하지 못한 한계점이 있다. 그리고 동정된 Rh 계열의 항체에 대해서도 효소 처리된 항체동정용 혈구를 사용하여 추가검사를 진행하여야 했지만 그렇지 못한 점도 부족하다. 그러나 최근 중부지역 환자 군들에 대한 전반적인 항체 특성과 분포현황을 확인할 수 있었다는 점과 이를 토대로 보다 더 신속하고 부작용 없는 수혈준비를 가능하게 할 수 있다는 점에서 큰 의의가 있다고 할 수 있겠다.

요 약

수혈 준비 시 비예기 항체 선별검사를 통한 항체의 유무와 그 종류를 아는 것은 매우 중요하다. DiaMed-ID시스템을 이용하여 대전지역 일개 대학병원에 2016년 1월부터 2017년 12월까지 2년 동안 의뢰된 비예기 항체 선별검사 양성자 중에서 항체 동정은 55명에서만 되었고 주로 여성에서 자주 동정되었다. Rh 36예(65.5%), Lewis 7예(12.7%), Kidd 4예(7.3%), Duffy 4예(7.3%), MNSs 3예(5.5%), Rh+Kidd 복합 1예(1.8%)가 동정되었는데, Rh 계열은 Anti-E 19예(34.5%), Anti-E/-c 4예(7.3%), Anti-C/-e 4예(7.3%), Anti-E/-c/-Jk^b 1예(1.8%)가, Lewis 계열은 Anti-Le^a 3예(5.5%), Anti-Le^b 3예(5.5%), Kidd 계열은 Anti-Jk^a 1예(1.8%), Anti-Jk^b 3예(5.5%)가 동정되었다. Duffy와 MNSs 계열은 각각 Anti-Fy^a 1예(1.8%), Anti-Fy^b 3예(5.5%), Anti-M 2예(3.6%), Anti-S 1예(1.8%)가 동정되었다. 최근 대전의 비예기 항체 빈도와 분포가 반영된 이 연구는 효율적인 수혈준비에 도움이 될 것이다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

REFERENCES

- Kim MH, Suh JT, Lee WI. The frequency of unexpected antibodies in transfusion candidates in recent 6 years. *Korean J Blood Transfus.* 2004;15:162-167.
- 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.
- Kim WD, Lee YH. A fatal case of severe hemolytic disease of newborn associated with anti-Jk^b. *J Korean Med Sci.* 2006;21:151-154.
- Kim KH, Han JY, Kim JM, Park KH, Han KS. Fatal acute hemolytic transfusion reaction due to anti-E+ Fy^a. *Korean J Lab Med.* 2003;23:57-59.
- Hur M, Han BY, Han KS, Yoo WH, Ahn H, Lee DY, et al. Two cases of severe hemolytic transfusion reactions caused by anti-Jk^b antibody. *Korean J Blood Transfus.* 1997;8:139-145.
- Park TS, Kim HH, Son HC, Kim BC. Hemolytic transfusion reaction with acute renal failure due anti-Jk^b. A case study. *Korea J Blood Transfus.* 2002;13:89-92.
- Park TS, Kim KU, Jeong WJ, Kim HH, Chang CL, Chung JS, et al. Acute hemolytic transfusion reaction due to multiple alloantibodies including anti-E, anti-c and anti-Jk^b. *J Korean Med Sci.* 2003;18:894-896.
- Kim SM, Kim SH. Analysis of current status of chronic red blood cell transfusion. *Korean J Blood Transfus.* 2016;27:229-236.
- Yoo DW, Lee HJ, Lee SM, Kim IS, Song DY, Chang CH, et al.

- Delayed hemolytic transfusion reaction with alloimmunization of Rh phenotype: A two-case study. *Korean J Blood Transfus.* 2017;28:163-169.
10. Lee WH, Kim SY, Kim HO. The incidence of unexpected antibodies in transfusion candidates. *Korean J Blood Transfus.* 2000;11:99-103.
 11. Kang HJ, Ihm CH, Lee MH, Hyun SH, Kim IS. The frequency and distribution of unexpected antibodies at a tertiary hospital in Daejeon. *Korean J Clin Lab Sci.* 2010;42:63-70.
 12. Roback JD, Combs MR, et al. Technical manual. 16th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks. 2008. p411-423, 465.
 13. 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.
 14. Lee SM, Lim YA, Oh JS. An experience of including ID-DiaCell Dia cell in unexpected antibody screening test. *Korean J Blood Transfus.* 2005;16:32-37.
 15. Park BM, Song YK, Kim TS, Lee GH, Choi JS, Seong MW, et al. The frequency and distribution of unexpected red cell antibodies at National Cancer Center. *Korean J Blood Transfus.* 2009;20:120-128.
 16. Kim JW, Kim WJ. Studies on the RBC alloimmunization after blood transfusions. *J Exp Biomed Sci.* 2006;12:35-42.
 17. Kim JE, Kim BR, Woo KS, Han JY, Kim KH. The characteristics of concurrent blood group antibodies detected by unexpected antibody screening tests. *Korean J Blood Transfus.* 2010;21:115-121.
 18. Oh DJ, Kim MJ, Seo DH, Song EY, Han KS, Kim HO. The frequency of unexpected antibodies in blood donors and transfusion candidates in Korea. *Korean J Blood Transfus.* 2003;14:160-172.
 19. Han KS, Park MH, et al. Transfusion medicine. 1st ed. Seoul: Korea medical book publishing company; 2006. p214-231.
 20. Song DH, Moon IS, Hong SI, Park JH, Kim JG, Jeon DS. Frequency and distribution of unexpected antibodies of Koreans. *Korean J Blood Transfus.* 1998;9:191-200.
 21. Jung TK, Lee NY, Bae HG, Kwon EH, Park SH, Suh JS. Unexpected antibody positivity with the use of the LISS/Coombs gel test. *Korean J Lab Med.* 2001;21:422-425.
 22. Kim JY, Huh JH, Kim SH, Nam MH, Roh KH, Kim JS, et al. Evaluation of the DG gel system using the microtube column agglutination technique for antibody screening and identification. *Korean J Blood Transfus.* 2007;18:32-38.
 23. Brecher ME. Technical manual. 15th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2005. p315-333.