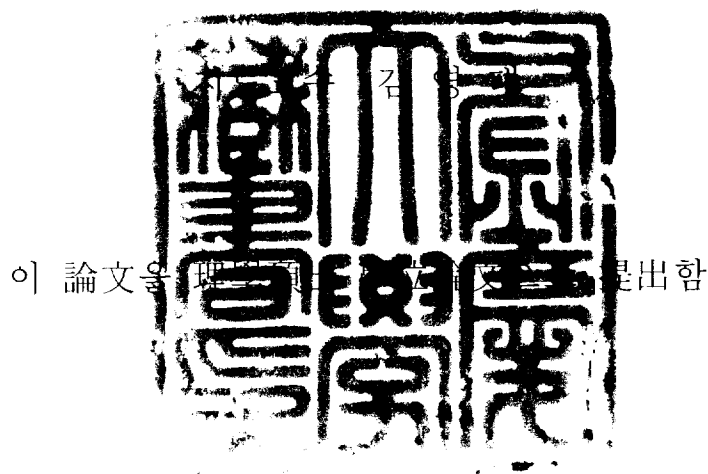


이학석사 학위논문

불규칙항체 선별검사에서 관찰된  
적혈구 동종면역에 관한 연구



2006년 2월

부경대학교 산업대학원

산업미생물학과

김 위 종

이 논문을 김위종의 이학석사  
학위논문으로 인준함

2006년 2월

주 심 농학박사

이 원 재



위 원 이학박사

이 명 숙



위 원 이학박사

김 영 태



# 목 차

<제목차례>

ABSTRACT .....	1
I. 서 론 .....	3
II. 연구 대상 및 방법 .....	5
1. 연구 대상 .....	5
2. 연구 방법 .....	7
3. 자료의 분석 .....	8
III. 연구 결과 .....	9
1. 동종면역 반응에 의한 동종항체 생성 .....	9
2. 동종면역이 발생한 환자의 빈도 .....	11
3. 환자의 특성 .....	13
4. 적혈구 동종항체의 종류 및 빈도 .....	15
5. 동종면역 반응에 영향을 미치는 인자들 .....	17
6. 항체 특이성과 적혈구 수혈 .....	19
7. 질환군과 적혈구 수혈 .....	22
8. 질환별 동종항체의 분석 .....	25
9. 항체의 지속성 .....	27
10. Case report .....	29
IV. 고 찰 .....	30

V. 요약 .....	38
VI. 감사의 글 .....	40
VII. 참고문헌 .....	41

## List of Tables

Table 1. RBC alloimmunization data .....	12
Table 2. Clinical data of alloimmunized patients after RBC transfusion (N=38) .....	14
Table 3. Specificity of the alloantibodies detected post transfusion ..	16
Table 4. Average transfusion date for RBC alloimmunized patients .....	18
Table 5. RBC transfusion according to antibodies specificity .....	20
Table 6. Antibodies specificity and transfusion date for RBC alloimmunized patients .....	21
Table 7. RBC transfusion according to disease group .....	23
Table 8. Disease group and transfusion date for RBC alloimmunized patients .....	24
Table 9. Number of patients with antibodies in relation to disease group .....	26
Table 10. Antibody detectability in nine patients with undetectable antibodies .....	28

## List of Figures

Figure 1. Summary of alloimmunization after RBC transfusions ..... 10

Studies on the RBC alloimmunization  
detected in irregular antibody screening test

We-Jong Kim

*Department of Industrial Microbiology, Graduate School of Industry,  
Pukyong National University*

ABSTRACT

Alloimmunization to red blood cell (RBC) antigens may cause a delayed hemolytic transfusion reactions (DHTR) and a delayed serologic transfusion reactions (DSTR). In the present study, the frequency of alloimmunization and its clinical significance were evaluated. Also, transfusions were correlated with antibody formation.

The results from 17,365 samples out of 11,372 patients were retrospectively analyzed by antibody screening tests performed 10 days interval during 25 months period from Feb 2003 to March 2005 at the D medical center by searching computer blood bank files.

Among them, alloimmunized patients were turned out to be 38 (n=38). The records of transfusions and the results from serological tests were analyzed from those patients. Irregular antibody screening and identification tests were performed using LISS/Coombs gel test with DiaMed-ID system (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland).

From the results analyzed, 38 patients were turned out to be positive at irregular antibody screening test. Alloimmunization rate was 0.63%. Alloimmunization rate in multiple transfused patients was 24.5%. The most common clinically significant alloantibodies of alloimmunized patients were found to be Rh antibodies (52.6%).

Nine patients out of 38 (23.7%) became undetectable after the first detection. To be positive at antibody screening test after RBC transfusion was mean transfused numbers: 3.7 units, mean transfused periods: 56 days, mean transfused frequencies: 1.7 times.

The results from antibody specificity and RBC transfusions were comparatively analyzed and it shows that Rh system antibodies were longer than other antibodies ( $p < 0.05$ ). In case of disease group, malignant diseases was longer than other diseases ( $p < 0.05$ ).

In order to prevent the formation of RBC alloimmunization, irregular antibody screening tests were performed at propriety intervals in multiple transfused patients.



## I. 서론

수많은 적혈구 항원과 이에 대하여 생성되는 항체는 수혈 의학에 있어 주된 관심사이며, 특정 항원과 이에 대한 항체의 존재 유무는 수혈의 안정성과 성공 여부를 판단하는 중요한 요소가 된다(1). 수혈의 위험 요소 중 하나인 적혈구 항원에 의한 동종면역(alloimmunization) 반응은 임신이나 수혈 등을 통하여 타인의 적혈구 항원에 노출되었거나, 경우에 따라서는 면역학적 자극이 없이 동종면역 반응을 일으킬 수 있다(2). 동종면역 반응에 의해 생긴 적혈구 동종항체는 항-A, 항-B 와 같이 확실히 예측할 수 있는 항체가 아니라, 검사를 해보기 전에는 그 존재를 예측할 수 없기 때문에 불규칙항체(irregular antibody), 비정형 항체(atypical antibody), 또는 비예기항체(unexpected antibody)라고 한다. 이러한 불규칙항체의 존재는 혈액형 결정이나 교차시험(crossmatching)을 어렵게 하고, 불규칙항체가 동정되지 않은 채로 상응하는 적혈구 항원을 수혈 받았을 때에는 심한 수혈부작용을 유발할 수 있으므로 이들에 대한 항체선별검사(antibody screening test) 및 동정(identification)은 수혈전 검사의 중요 항목으로 인식되고 있으며, 임상적으로 의의가 있는 적혈구 동종항체는 다회 수혈자의 30% 이상에서 발생하고 있어(3, 4), 장기간 치료를 요하는 환자에게 큰 문제가 될 수 있다. 또한 지연성 용혈성 수혈부작용(delayed hemolytic transfusion reactions: DHTR)의 원인이 되며, 최근 예민도가 높아진 불규칙항체 선별검사로 인해 지연성 혈청학적 수혈부작용(delayed serological transfusion reactions: DSTR)의 빈도가 증가하고 있다.

외국의 연구 사례에 대한 보고에 의하면 건강한 사람에게 있어서 수혈 후에 적혈구 항원에 대한 동종면역이 일어날 가능성은 1~1.6% 정도로 알려져 있으며(5), 국내 의료기관들에서의 후향적 연구 분석에 의한 불

규칙항체 검출율은 0.3~1.73% 정도로 보고 되었다(6-15). 최근 보고된 외국의 전향적 연구에 의하면 수혈전 동종항체의 검출이 없던 사람이 수혈 후 2.6%까지 자연성 혈청학적 수혈반응을 포함한 동종면역이 일어났다고 보고 되었다(16). 적혈구 동종항체의 빈도 및 분포는 그 인구 집단의 혈액형 유전자의 빈도, 혈액형 항원과 항원성이 유사한 물질이 자연계에 얼마나 많이 존재하는지 등의 여러 요인에 의해 결정되기 때문에 민족에 따라, 연구 방법에 따라, 큰 차이가 있는 것으로 알려져 있다(17). 또한 적혈구 항원에 의한 동종항체의 생성은 수혈자(recipient)와 공혈자(donor) 사이의 유전학(genetic)적인 불일치의 결과이며, 이질적인 적혈구 항원의 노출과 그것의 면역원성에 달려있다. 따라서 수혈자의 동종면역의 위험은 수혈자의 성별(sex), 나이(age), 그리고 잠재적인 질병(underlying disease) 뿐만 아니라 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수에 따라 영향을 받을 것으로 사료된다(3, 4, 18, 19).

본 연구에서는 D 의료원에서 25개월 간 농축적혈구 수혈 예정환자 및 수혈환자 대상자에게 10일 간격으로 2회 이상 시행한 불규칙항체 선별검사서 음성에서 양성으로 전환되어 동종면역이 확인된 38명의 환자들을 대상으로 적혈구 항원에 대한 동종면역 반응에 의해 어떠한 불규칙항체가 생성 되었는지, 그 종류와 빈도, 항체의 지속성 및 임상적 의의에 대해 분석하고, 장기적이고, 반복 수혈이 예상되는 환자에게서 불규칙항체 선별검사의 적절한 검사 시행 간격을 제시 해 보고자 본 연구를 수행하였다. 또한 불규칙항체의 생성에 영향을 미치는 인자들 중 수혈자의 성별(sex), 나이(age), 질환별(disease group)로 분석하고 또한 수혈량(units), 수혈기간(days) 및 수혈횟수(times) 등을 분석하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2003년 2월부터 2005년 3월까지 D 의료원에서 농축적혈구 수혈 예정 환자 및 수혈환자 대상자에게 10일 간격으로 시행한 총 17,365건(11,372명)의 불규칙항체 선별검사에서 양성을 보였던 155명에 대해 임상적 특징에 대하여 후향적으로 분석하였다. 그 중 2회 이상의 불규칙항체 선별검사를 실시하였던 5,993명의 환자들 중에서 선별검사 결과가 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역이 확인된 38명의 환자들의 질환별, 동종항체의 종류, 적혈구 수혈, 직접 및 간접 쿼츠 검사, 자가 대조 검사의 응집강도, 선별검사 음성과 양성 사이의 적혈구 수혈량과 수혈 기간 및 수혈횟수, 항체역가가 감소하여 선별검사 양성에서 음성으로 전환된 항체의 종류와 기간 등에 대해 조사하였다.

### 2. 연구 재료

불규칙항체 선별검사(간접 항글로불린 검사)와 항체동정검사, 직접 항글로불린 검사 및 자가 대조 검사에는 표1 에서 정리한대로 상품화된 혈구패널 및 검사카드를 이용하였다.

표1. 불규칙항체 검사에 이용되는 혈구패널 및 검사카드

검사 종류	혈구패널 및 검사카드
1) 불규칙항체 선별검사	ID-DiaCell I-II (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland)
2) 불규칙항체 동정검사	Set ID-DiaPanel (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland) Set ID-DiaPanel P (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland)
3) 직접 항글로불린 검사	Polyvalent LISS/Coombs card (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland) NaCl/Enzyme card (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland)
4) 자가 대조 검사	Polyvalent LISS/Coombs card (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland) NaCl/Enzyme card (DiaMed AG Cressier, Morat, Switzerland)

ID-DiaCell I, II (DiaMed AG) 선별 혈구는 임상적으로 중요한 항원이 포함된 O형 적혈구를 사용하였다. Set ID-DiaPanel (DiaMed AG)은 총 11명의 서로 다른 공여자로부터 공급된 동정 혈구패널로서, Rh 계열의 D, C, E, c, e, C<sub>w</sub> 항원, Kell 계열의 K, k, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Js<sup>a</sup>, Js<sup>b</sup> 항원 및 Duffy, Kidd, P, MNSs, Lutheran 그리고 Xg 항원계를 포함한다. Set ID-DiaPanel P (DiaMed AG)는 Set ID-DiaPanel (DiaMed AG)를 효소 처리한 패널 혈구로서 Set ID-DiaPanel (DiaMed AG)과 동일한 항원을 가지나 Duffy, MNSs, 및 Xg 항원은 papain에 파괴되어 존재하지 않는다.

### 3. 연구 방법

#### 1) 불규칙항체 선별검사(Irregular antibody screening test)

원주응집법 (column agglutination technology)에 의한 불규칙항체 선별검사로서 LISS/Coombs card에 screening cell인 0.8% ID-DiaCell I 및 II를 각각 50 $\mu$ l씩 microtube에 주입하고 환자 혈청 25 $\mu$ l를 가하여 37 $^{\circ}$ C에 15분간 방치한 후 ID-Centrifuge 6S (DiaMed AG)를 이용해서 1,175 rpm에서 10분간 원심한 후에 반응된 혈구의 침강양상을 관찰하여 반응강도에 따라 음성,  $\pm$ , 1+, 2+, 3+ 및 4+로 판독하였다. 모든 적혈구가 원주의 바닥에 가라앉으면 결과를 음성으로 판정하였고, 적혈구가 원주의 제일 상부에 응집되면 4+로 판정하였다. 나머지 결과는 제조사의 지침 및 0~4+ grading system을 이용해서 판정하였다.

이때  $\pm$  이상의 반응을 보인 환자에 대해서는 불규칙항체 동정검사 (Irregular antibody identification test), 직접 항글로불린 검사(Direct Antiglobulin Test, DAT), 간접 항글로불린 검사(Indirect Antiglobulin Test, IAT), 자가 대조 검사(Autologous Control, A/C)를 시행하였다.

#### 2) 불규칙항체 동정검사(Irregular antibody identification test)

##### (1) LISS/Coombs 카드

불규칙항체 선별검사와 같은 방법으로 11가지 혈구패널로 구성된 동정 혈구를 이용해서 검사를 시행하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

##### (2) NaCl/Enzyme 카드

Neutral gel이 들어있는 microtube에 papain으로 처리된 Set ID-DiaPanel P (DiaMed AG)를 각각 50 $\mu$ l씩 넣고 환자 혈청 25 $\mu$ l를 첨가하였다. 결과 판정은 LISS/Coombs 카드와 동일한 방법으로 반응시킨 후 판독하였다.

### 3) 직접 항글로불린 검사(Direct Antiglobulin Test, DAT)

LISS/Coombs(polyvalent) card의 microtube에 1,000 $\mu$ l Diluent II (LISS) 용액에 환자 적혈구 10 $\mu$ l 또는 전혈 20 $\mu$ l를 부유시킨 1% 혈구 부유액(cell suspension) 50 $\mu$ l를 주입하고 1,175 rpm에서 10분간 원침한 후에 반응된 혈구의 응집양상을 관찰하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

### 4) 자가 대조 검사 (Autologous Control, A/C)

#### (1) LISS/Coombs 카드

LISS/Coombs(polyvalent) card의 microtube에 1,000 $\mu$ l Diluent II (LISS) 용액에 환자 적혈구 10 $\mu$ l 또는 전혈 20 $\mu$ l를 부유시킨 1% 혈구 부유액(cell suspension) 50 $\mu$ l를 주입하고 환자 혈청 25 $\mu$ l를 가한 후 1,175 rpm 에서 10분간 원침한 후에 반응된 혈구의 응집양상을 관찰하였다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

#### (2) NaCl/Enzyme 카드

LISS/Coombs(polyvalent) card 와 동일한 방법으로 시행하며 Diluent I (Bromelin) 25 $\mu$ l를 추가로 넣는다. 결과의 판정은 불규칙항체 선별검사와 동일한 방법으로 시행하였다.

## 4. 자료의 분석

본 연구 결과는 통계 프로그램인 Microsoft Excel (Microsoft, USA) 과 SPSS Windows version 12.0 을 이용하여 분석하였으며, 적혈구 수혈과 항체의 특이성과의 비교 분석, 적혈구 수혈과 질환군과 비교 분석은 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 분석 결과는 P value가 0.05 이하인 경우 유의하다고 판정하였다.

### Ⅲ. 결 과

#### 1. 동종면역 반응에 의한 동종항체 생성

연구기간 중 총 11,372명(17,365건)의 환자가 40,388 단위의 농축적혈구를 수혈 받았다. 그 중에서 2회 이상의 불규칙항체 선별검사를 실시 하였던 5,993명의 환자들 중 38명에서 수혈 후 항체선별검사가 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역 반응이 확인되었다. 동종면역 반응이 확인된 38명의 환자들 중 불규칙항체 동정검사를 시행한 결과, 24명에게서 항체 특이성이 동정되었으며, 14명의 환자에서는 항체의 특이성이 밝혀지지 않았다. 특이성이 동정된 24명의 환자들 중 20명은 단 특이성 항체였고, 2명은 두개의 항체로 구성된 항체였고, 나머지 2명은 다발성 항체로 동정되었다. 적혈구 동종면역 반응에서의 동종항체 생성에 대한 검사 방법과 결과를 요약하면 그림1과 같다. 전체 환자 11,372명 중 155명이 불규칙항체 선별검사서 양성을 보였으며, 불규칙항체의 발생빈도는 1.36% (155/11,372) 이었다.

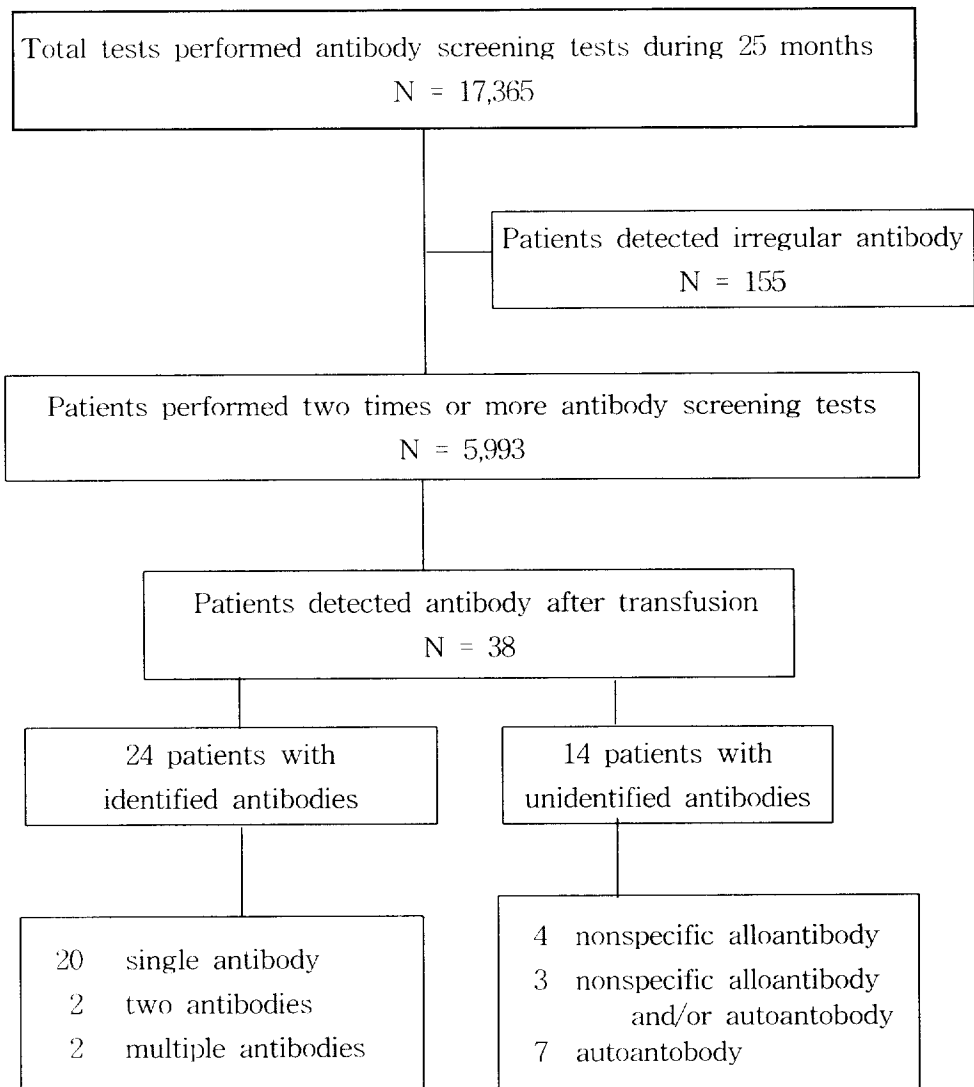


Fig. 1. Summary of alloimmunization after RBC transfusions.



## 2. 동종면역이 발생한 환자의 빈도

25개월 동안 총 11,372명에게 10일 간격으로 불규칙항체 선별검사를 시행하였다. 그 중 2회 이상의 선별검사를 실시하였던 5,993명의 환자들 중 38명이 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역이 발생하였으며, 동종면역이 발생한 빈도는 0.63% (38/5,993) 이었다. 불규칙항체 선별검사서 양성을 보인 155명 중 38명이 적혈구 동종면역이 확인되었으며, 따라서 다회 수혈환자의 동종면역의 빈도는 24.5% (38/155) 이었다. 남자 환자들 중에 동종면역의 빈도는 0.52% (17/3,263) 이었고, 여자 환자들 중에 동종면역 빈도는 0.77% (21/2,730) 이었다(Table 1).

Table 1. RBC alloimmunization data

Alloimmunization	cases / patients	rate (%)
Alloimmunized patients	38 / 5,993	0.63
Alloimmunization rate in males	17 / 3,263	0.52
Alloimmunization rate in females	21 / 2,730	0.77
Alloimmunized rate in multiple transfused patients	38 / 155	24.5

### 3. 환자의 특성

적혈구 동종면역이 발생한 38명 중 여자 환자가 21명(55.3%), 남자 환자가 17명(44.7%) 이었고, 평균 연령은 54.1세(범위 16~74) 이었다.

질환별로 분류 하였을 때 악성 종양 환자 13명(34.2%), 혈액 질환 환자 5명(13.2%), 뇌혈관 질환 환자 5명(13.2%), 간·담도 질환 환자 5명(13.2%), 감염 질환 환자 4명(10.5%), 신장 질환 환자 3명(7.9%), 심장 순환기 질환 환자 3명(7.9%)으로 악성 종양 환자에서 적혈구 동종면역의 빈도가 높게 차지하였다(Table 2).

Table 2. Clinical data of alloimmunized patients after RBC transfusion  
(N=38)

Disease group	No. of patients	%
Malignant tumor	13	34.2
Hematologic disease	5	13.2
Cerebrovascular disease	5	13.2
Hapato-biliary disease	5	13.2
Infectious disease	4	10.5
Renal disease	3	7.9
Cardiopulmonary disease	3	7.9
Total	38	100.0

\* Ratio of male / female : 17 / 21

Mean age (range 16~74) : 54.1 years

#### 4. 적혈구 동종항체의 종류 및 빈도

동정된 동종항체들을 나누어 보면 항-E 15명, 항-E+c 2명, 항-C 2명, 항-D 1명, 항-Jk(a) 1명, 항-Le(a) 1명, 두개 이상의 항체로 구성된 다발성 항체가 2명이었고, 특이 항체를 동정하지 못한 경우 14명이었다.

동종항체 빈도는 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 20명(52.6%) 으  
로 가장 그 빈도가 높았고, 다음으로는 비특이 항체가 14명(36.8%) 이  
었고, 다발성 항체 2명(5.3%), Kidd와 Lewis가 각각 1명으로 2.6%씩  
차지하였다. 특이성을 동정하지 못한 14명 중 비특이 동종항체가 4명  
(10.5%), 비특이 동종항체와 자가 항체가 동시에 존재하는 것으로 추정  
되는 환자가 3명(7.9%), 단지 자가 항체만 존재하는 환자가 7명(18.4%)  
이었다(Table 3).

Table 3. Specificity of the alloantibodies detected post transfusion

System	Antibody specificity	No. of patients (N=38)	Percentage (%)
Rh	anti-E	15	39.5
	anti-D	1	2.6
	anti-C	2	5.3
	anti-E+c	2	5.3
Kidd	anti-Jk(a)	1	2.6
Lewis	anti-Le(a)	1	2.6
Multiple	anti-C+e+Jk(a)+Le(a)+Le(b)	1	2.6
	anti-E+Other antibodies	1	2.6
Unidentified†	NA*	4	10.5
	NA+Autoantibody	3	7.9
	Autoantibody	7	18.4

\* Nonspecific alloantibody

† Specificity was not identified; however, the antibody was demonstrated to be IgG using a monospecific antiglobulin reagent

## 5. 동종면역 반응에 영향을 미치는 인자들

동종면역이 발생한 38명의 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈량은 평균 3.7단위(범위 1~12) 이었고, 수혈기간은 평균 56.0일(범위 7~178), 수혈횟수는 평균 1.7회(범위 1~4) 이었다.

불규칙항체 선별검사에서 양성이 될 때까지 총 적혈구 수혈량은 평균 12.8단위(범위 1~73) 이었고, 수혈기간은 평균 329.4일(범위 7~3,754), 수혈횟수는 평균 5.2회(범위 1~37) 이었다(Table 4). 마지막 불규칙항체 선별검사 음성 이전에 적혈구를 수혈 받은 환자는 19명으로 적혈구 수혈량은 평균 9.1단위 이었고, 농축혈소판을 수혈 받은 환자는 11명으로 농축혈소판 수혈량은 평균 7.8단위이었다. 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 1.08+, 1.97+, 그리고 0.45+ 이었다.

Table 4. Average transfusion data for RBC alloimmunized patients

Transfusion	Alloimmunization	
	After the first AST*	After the last AST
Number (units)	12.8	3.7
Period (days)	329.4	56
Frequency (times)	5.2	1.7

\* Antibody Screening Test



## 6. 항체 특이성과 적혈구 수혈

항체 특이성에 따라 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수는 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 3단위(범위 1~12) 이었고, 수혈기간이 32일(범위 1~178), 수혈횟수는 2회(범위 1~4) 이었다. 선별검사에서 양성인 되기까지 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 8단위(범위 1~73) 이었고, 수혈기간이 45일(범위 1~3754), 수혈횟수는 3회(범위 1~37) 이었다(Table 5).

적혈구 동종면역 반응에 의해 발생한 Rh 계열의 동종항체와 Rh 계열 이외의 동종항체와 적혈구 수혈을 비교 분석한 결과 수혈기간에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $p < 0.05$ ), 수혈량과 수혈횟수에서는 유의한 차이가 없었다(Table 6). 적혈구 수혈량, 기간 및 횟수는 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈이다.

Table 5. RBC transfusion according to antibodies specificity

Antibody specificity	Transfusion					
	Number (units)		Period (days)		Frequency (times)	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
anti-E	4	1~10	40	14~178	2	1~3
anti-D†	5	1~5	24	1~24	3	1~3
anti-Jk(a)	6	1~6	13	1~13	3	1~3
anti-C	2	1~2	34	29~38	1	1~1
Le(a)	6	1~6	18	1~18	3	1~3
anti-E+c	3	2~3	65	20~109	2	1~2
anti-E+Other antibodies	11	1~11	37	1~37	3	1~3
C+e+Jk(a)+Le(a)+Le(b)	2	1~2	178	1~178	1	1~1
NA*	3	2~4	32	20~143	3	1~3
NA+Autoantibody	2	2~8	16	10~19	2	1~4
Autoantibody	2	1~12	22	7~47	1	1~3
Total	3	1~12	32	1~178	2	1~4

\* Nonspecific alloantibody

† 10 units of D-incompatible platelet concentrate transfused

Table 6. Antibodies specificity and transfusion date for RBC alloimmunized patients

Transfusion	Antibody type Rh system antibodies (N=21)	Other antibodies (N=17)
Number (units)	3.81 ± 2.56	3.65 ± 2.87
Period (days)*	71.57 ± 57.12	39.94 ± 47.29
Frequency (times)	1.67 ± 0.91	1.76 ± 1.03

\* : p < 0.05

## 7. 질환군과 적혈구 수혈

질환군에 따라 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수는 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 3단위(범위 1~12) 이었고, 수혈기간이 23일(범위 7~178), 수혈횟수는 1회(범위 1~4) 이었다. 선별검사에서 양성이 되기까지 적혈구 수혈의 총 중앙값은 수혈량은 6단위(범위 2~73) 이었고, 수혈기간이 152일(범위 7~3754), 수혈횟수는 3회(범위 0~37) 이었다. 연령의 총 중앙값은 56세(범위 16~74) 이었다(Table 7).

악성 질환과 비악성 질환과 적혈구 수혈을 비교 분석한 결과 수혈기간에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $p < 0.05$ ), 수혈량과 횟수에서는 유의한 차이가 없었다(Table 8). 적혈구 수혈량, 기간 및 횟수는 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성 사이의 적혈구 수혈이다.

Table 7. RBC transfusion according to disease group

Disease group	Transfusion							
	Number (units)		Period (days)		Frequency (times)		Median age	Range
	Median	Range	Median	Range	Median	Range		
Malignant tumor	2	1~4	40	23~178	1	1~3	57	47~68
Hematologic	2	1~6	22	16~109	1	1~3	36	27~67
Cerebrovascular	3	2~8	14	7~35	1	1~4	64	41~69
Hapato-biliary	6	3~11	20	13~37	3	1~3	54	38~58
Infectious	4	2~4	143	38~150	1	1~3	67	67~74
Renal	3	2~5	23	14~47	2	1~3	48	16~63
Cardiopulmonary	2	2~12	38	13~152	1	1~3	56	42~72
Total	3	1~12	23	7~178	1	1~4	56	16~74

Table 8. Disease group and transfusion date for RBC alloimmunized patients

Transfusion	Disease group	
	Malignant diseases (N=15)	Other diseases (N=23)
Number (units)	2.80 ± 1.42	4.35 ± 3.11
Period (days)*	76.47 ± 61.43	45.00 ± 47.01
Frequency (times)	1.53 ± 0.74	1.83 ± 1.07

\* :  $p < 0.05$

## 8. 질환군과 동종항체의 분석

질환별 항체의 종류를 분석한 결과 악성 종양 환자 13명 중 단일 항체 9명, 다발성 항체 1명, 비특이 동종항체 2명, 자가 항체 1명 이었고, 혈액 질환 환자 5명 중 단일 항체 1명, 두개로 구성된 항체 1명, 비특이 동종항체 또는 자가 항체 2명, 자가 항체 1명 이었고, 뇌혈관 질환 환자 5명 중 단일 항체 1명, 비특이 동종항체 또는 자가 항체 1명, 자가 항체 3명 이었고, 간·담도 질환 환자 5명 중 단일 항체 3명, 두개로 구성된 항체 1명, 다발성 항체 1명 이었고, 감염성 질환 환자 4명 중 단일 항체 2명, 비특이 동종항체 1명, 자가 항체 1명 이었고, 신장 질환 환자 3명 중 단일 항체 2명, 비특이 동종항체 1명 이었고, 심장 순환기 질환 환자 3명 중 단일 항체 2명, 자가 항체 1명 이었다(Table 9).

Table 9. Number of patients with antibodies in relation to disease group

Disease group	One antibody	Two antibodies	> 2 antibodies	NA*	NA or/and AA†	AA	Total
Malignant tumor	9	.	1	2		1	13
Hematologic	1	1			2	1	5
Cerebrovascular	1				1	3	5
Hapato-biliary	3	1	1				5
Infectious	2			1		1	4
Renal	2			1			3
Cardiopulmonary	2					1	3

\* Nonspecific alloantibody

† Autoantibody



## 9. 항체의 지속성

항체선별검사 양성에서 음성으로 전환된 환자가 9명(23.7%) 이었고, 항체 종류는 항-E 1개, 항-D 1명, 항-Jk(a) 1명, 다발성 항체 1명, 특이성을 동정하지 못한 비특이 항체 5명 이었다.

선별검사 양성에서 음성으로 전환된 기간은 평균 64.2일(범위 15~220) 이었고, 평균 응집강도는 2+(범위  $\pm$ ~2+) 이었고, 항-E와 다발성 항체는 4~8개월, 항-D는 1~4개월, 항-Jk(a)는 1개월 미만, 비특이 항체 5명 중 2명은 1개월 미만, 3명은 1~4개월 동안 항체가 지속되다가 음성으로 전환되었다(Table 10).

Table 10. Antibody detectability in nine patients with undetectable antibodies

Antibody specificity	Agglutination grade	Time in months to become undetectable			
		< 1	1~4	4~8	> 8
E	1+			1	
D	2+		1		
JK(a)	2+	1			
C+e+Jk(a)+Le(a)+ Le(b)	2+			1	
NA*	1+~2+	1	1		
NA+Autoantibody	2+	1	1		
Autoantibody	±		1		

\* Nonspecific alloantibody

## 10. Case report

나이가 58세이고, 혈액형이 Rh(D) 음성인 AB형 남자가 진단명이 간경화, 출혈성 방광염으로 입원하여 Rh(D) 양성 농축혈소판 10단위를 수혈 받고 23일 후에 항-D가 형성되었다. 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도는 각각 0+, 2+ 그리고 0+ 이었다. 그리고 30일 후 선별검사 양성에서 음성으로 전환되었다.

## VI. 고 찰

현대적 수혈이 이루어진 것은 Karl Landsteiner와 그의 제자들이 사람의 혈액형을 A형, B형, O형 및 AB형으로 분류한 이후라고 할 수 있다 (1). 적혈구 수혈이란 공여자의 적혈구를 환자에게 주입해주고, 거부반응의 일종인 용혈이 일어나지 않고, 적혈구 고유의 기능인 산소운반 기능을 충실히 수행해 주기를 바라는 치료방법이다. 적혈구 표면에는 수많은 항원들이 존재하며, 이들의 표현형은 사람마다 달라서 수혈할 때 기타 혈액형까지 맞춰서 수혈하는 것은 불가능하므로 수혈에 의한 적혈구 항원 노출은 불가피할 것이고, 이에 따라 수많은 적혈구 동종항체(alloantibody)들이 생성될 것이므로 수혈이 거듭 될수록 적합한 적혈구를 찾기 어려워 수혈이 점점 어려워질 것이다. 그러나 다행히 ABO 및 Rh(D) 이외의 적혈구 항원들은 면역원성(immunogenicity)이 낮아서 적혈구 동종항체가 잘 생성되지는 않는다. 간혹 적혈구 동종항체가 생성되더라도 적혈구 항원에 대한 해당 항체의 존재 유무를 검사할 수 있는 교차시험, 불규칙항체 선별검사 또는 동정검사를 실시하여야만 알 수 있다. 즉, 예측도 할 수 없기 때문에 비예기항체(unexpected antibody) 또는 불규칙항체(irregular antibody)라고도 한다. 대부분의 불규칙항체(irregular antibody)는 임신이나 수혈 등에 의하여 생성되는 면역 항체이나 일부는 자연 발생적으로 생길 수도 있다. 불규칙항체 가운데 Rh, Duffy, Kidd 및 Kell 항원군에 대한 항체들은 급성 또는 지연성 수혈부작용 및 신생아 용혈성 질환이 일어날 수 있으므로 임상적으로 매우 중요하다.

최근 우리나라에서도 수혈 예정환자에서 대부분 불규칙항체 선별검사를 시행하고 있는 추세이며, 적혈구 항원에 대한 임상적으로 중요한 동종항체를 검출하기 위해서 37℃에서 불규칙항체 선별검사가 시행되어야

하며, 검사에 이용되는 적혈구는 임상적으로 중요한 모든 항원을 포함하여야 한다(1). 미국 식품 의약국(FDA)에서는 D, C, E, c, e, M, N, S, s, P<sub>1</sub>, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, K, k, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, 및 Jk<sup>b</sup> 등 18개 항원을 반드시 포함하는 적혈구 항원 패널을 제시하였다(20). Rh, K, Jk, Fy, MNSs 항원들은 용량효과(dosage effect)를 보여 항체의 반응도에 차이를 보일 수 있다. 따라서 anti-Jk<sup>a</sup> 검출을 위해서는 Jk(a+b<sup>+</sup>)의 이형 집합체 적혈구보다 Jk(a+b) 동형 집합체가 포함되어야 한다. 또한 본 연구에서는 포함되지 않은 동양인에게 높은 빈도를 보이는 Di<sup>a</sup>(+)혈구를 포함시키는 것이 필요하다.

미국 혈액은행협회에서는 수혈전 검사(pretransfusion test)에 ABO 및 Rh(D) 혈액형 검사와 불규칙항체 선별검사를 시행하도록 기준에 명시하고 있다(21). 그러나 국내에서는 이와 같은 검사들의 보험 급여가 인정되지 않아 각 기관별로 연구 목적 외에는 불규칙항체 선별검사를 시행하지 못하다가 1998년부터 수혈 예정환자에서 입원 기간 중 1회에 한해 이에 대한 보험급여가 인정됨에 따라, 최근 국내의 대학병원 및 3차 의료기관들을 중심으로 항체선별검사가 수혈전 검사패널에 포함되어지면서, 이런 불규칙항체에 의한 수혈부작용을 보다 적극적으로 예방할 수 있게 되었다. 하지만 입원 환자에서 1회만 인정되는 보험 급여 문제 등으로 수혈 받은 환자에서 추가적인 항체선별검사가 어려운 실정이다.

따라서 수혈로 인한 부작용을 최소화하고, 수혈 안전성을 높이기 위해서는 동종면역 반응에 대한 활발한 연구와 정책적 고려가 반드시 필요하다. 이후 적혈구 동종면역에 관한 연구는 국내 여러 보고자들에 의해서 지역별, 병원별 그리고 환자군 별로 어떤 불규칙항체들이 주로 생성되었는지에 대해서 보고 되었으나, 모두 항체선별 및 동정검사 결과를 후향적으로 분석한 결과나 이들에 의한 급성 및 지연성 용혈성 수혈반응의 증례 보고들이 대부분 차지하고 있다(6-15).

본 연구는 25개월 동안 적혈구 수혈 예정환자 및 수혈환자 대상자 총 17,365건(11,372명)을 10일 간격으로 불규칙항체 선별검사를 시행하였으며, 그 중 2회 이상의 선별검사를 실시하였던 5,993명의 환자들 중 38명에서 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역이 일어났으며, 동종면역이 발생한 빈도는 0.63%이었다. 또한 총 11,372명 중에 155명에서 불규칙항체 선별검사 양성을 보였으며, 불규칙항체의 검출빈도는 1.36%이다. 불규칙항체 선별검사에서 양성을 보인 다회 수혈환자 155명 중에 38명이 적혈구 동종면역 반응이 확인되었으며, 따라서 다회 수혈환자의 동종면역의 빈도는 24.5%이었다.

이와 같은 결과로 볼 때 D 의료원의 불규칙항체의 검출빈도 1.36%는 국내 의료기관들에서 보고 되어진 0.3~1.73%와 비교하여 큰 차이를 발견 할 수 없었다(6-15). 수혈 후 적혈구 동종면역이 일어난 빈도는 외국의 경우에 보고자들에 따라 다양한 차이가 나는데, Hewitt 등(22)의 연구에서는 0.5% 빈도로 보고 되었고, Heddle 등(16)의 연구에서는 수혈전 동종항체의 검출이 없던 사람이 수혈 후 2.6%까지 지연성 혈청학적 수혈반응을 포함한 동종면역이 일어났다고 하였으며, 최근에는 국내의 김 등(23)의 연구에서 0.89% 빈도로 보고 되었다. 이와 같이 보고자들에 따라 다양한 빈도의 차이를 보이는 것은 연구 고안(study design)의 성격, 추적 관찰 기간의 차이, 그리고 수혈 받은 환자군에 따라 다른 것으로 알려져 있으며, 일부는 인종적인 특성에 기인한 것으로 생각되지만, 본 연구의 동종면역 반응에 의한 동종항체 생성 비율은 0.63%로 Hewitt 등(22)의 보고와 김 등(23)의 보고와 비교하여 차이가 없었으며, 기존의 외국의 보고 비율인 1~1.6% (16, 24)와 비교하여 비교적 적절한 수준인 것으로 생각된다. 그러나 Heddle 등(16)의 연구에서의 2.6%와 비교해서는 4배 정도의 상당한 차이를 보였다. 또한 다회 수혈자의 동종면역의 빈도는 Rosse 등(3), Fluit 등(4)의 연구에서 장기간 수혈 치료를 필요로 하는 다회 수혈자의 30% 이상에서 동종면역이 발생한다

고 보고 되었으며, Pineda 등(25), Vichinsky 등(26)도 다회 수혈자의 20%~60%에서 동종면역이 발생한다고 보고 되었다. 이와 같은 보고는 본 연구에서의 다회 수혈자의 동종면역 발생빈도 24.5%와 비교하여 차이가 없었다.

동종면역 반응이 일어난 환자들의 구성이 남자에 비해 여자, 나이가 많은 사람, 다회 수혈력을 의심 할 수 있는 악성 종양 환자, 그리고 수혈량이 많은 경우 동종면역 반응이 더 잘 일어난다는 보고를 다시 한번 확인 할 수 있었다(1, 4, 27). 동정된 적혈구 동종항체의 종류에서도 다양한 차이를 보이는데 Heddle 등(16)의 연구에서는 항-E, 항-Jk<sup>a</sup> 그리고 항-K가 높은 빈도로 동정되었다. 이와 비교하여 본 연구에서는 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 52.6%로 가장 그 빈도가 높았고, 다음으로는 특이 항체를 동정하지 못한 경우가 36.8%이었고, 다발성 항체가 5.2%, Lewis 계열의 항-Le(a)와 Kidd 계열의 항-Jk<sup>a</sup>가 각각 2.6% 검출되었다. 그러나 이전의 시험관법에 의한 보고들은 Lewis 계열 항체를 한국인에서 가장 흔하게 동정되는 항체로 보고한 반면(6-9), 최근 국내의 보고자들에 의하면 예민도가 높아진 새로운 검사법으로 인하여 항-E를 포함한 Rh 계열의 항체가 28.9%에서 최근에는 84.1%까지 높은 비율로 검출되었는데(10-15), 이는 microcolumn agglutination법이 기존의 시험관법에 비해 Rh 계열의 항체 검출률이 우수하고 Lewis 계열의 검출률이 낮다는 보고도 확인 할 수 있었다(28).

본 연구에서 Rh 계열의 항체 검출빈도 52.6%는 Heddle 등(16)의 연구와 국내 의료기관의 보고와 비교하여 큰 차이는 없었다. 또한 Rh 계열의 항체가 높은 빈도로 발견되는 것은 국내의 Rh 항원의 빈도에서 CDe형 38.0%, CcDEe형 34.2% 순으로 나타나기 때문에(1), 이 두 가지 표현형이 만날 확률이 가장 높고, 그러한 경우 표현형이 CDe형인 사람은 항-E항체에 감각된 경우 항-c 항체에 대한 동종면역의 고 위험군으로 분류된다(29, 30). 즉 CDe 표현형을 갖는 사람은 E 항원 뿐만 아니

라 c 항원에 대한 노출이 될 가능성도 높기 때문이다. 더욱이 c 항원에 대한 동종면역 과정에서 항-c 항체는 항-E 항체와는 달리 매우 낮은 역가로 환자의 혈청에 존재하기 때문에 수혈전 통상적인 불규칙항체 선별검사에 항-E 항체만 동정되어 항-c 항체에 의한 지연성 수혈부작용이 발생하는 경우도 종종 보고 되고 있다(29-31). 따라서 항-c 항체에 의한 지연성 용혈성 수혈부작용이나 2차 감각 방지를 위해서는 항-E 항체가 검출된 경우에는 환자의 Rh 아형 검사를 시행하여 Rh 항원의 표현형이 CDe형인 경우 수혈 할 혈액의 Rh 아형 검사를 실시하여 E 항원뿐만 아니라 c 항원 음성인 혈액을 찾아 수혈하는 것이 필요하다.

Shirey 등(31)은 항-E 항체를 갖고 있는 R<sup>1</sup>R<sup>1</sup> 혈액형을 가진 환자가 수혈 받은 후 항-c 항체에 감각될 빈도를 18%로 보고 있다. Rh 항원계에서 E 항원과 c 항원은 D와 Kell 항원 다음으로 비교적 그 면역원으로서의 기능이 강한 항원이다(32). 특히 c 항원은 E 항원보다 면역원으로서의 강도가 높을 뿐 아니라 항-c 항체는 자연 항체로도 검출되는 항-E 항체의 정상과는 달리 번역항체로서만 발생하기 때문에 빈번히 신생아 용혈성 질환과 지연성 용혈성 수혈부작용을 발생시킨다(30, 33). 항-c 항체에 의한 지연성 용혈성 수혈부작용이나 2차 감각을 방지하기 위해서 항-E 검체가 검출된 경우에는 환자의 Rh 아형 검사를 시행하여 혈액형이 CDe인 사람에게는 수혈할 혈액의 Rh 아형의 검사를 통하여 E 항원 음성인 뿐만 아니라 c 항원 음성인 혈액을 찾아 수혈해 주어야 하겠다. 한국에서도 항-E 항체에 감각된 R<sup>1</sup>R<sup>1</sup> 혈액형을 가진 환자는 항-c 항체와 동반될 가능성이 40% 이상으로 알려져 있다(34). 본 연구에서는 항-E 항체와 항-c 항체의 동반으로 동정된 경우가 2명(5.3%) 이었다. 또한 Heddle 등(16)의 연구에서는 항-K가 높은 빈도로 동정되었는데, 본 연구에서는 항-K가 동정 되지 않았다. 그 이유는 적혈구 항원의 면역원성은 일정하더라도 민족에 따라 항원 양성률이 다르게 나타나므로 미국과 유럽인의 K 항원 양성자가 9%이나 한국인 중 K



항원 양성자는 0.5%밖에 되지 않아 항-K가 생성되는 일이 매우 드물기 때문이다(1).

본 연구에서 항체의 특이성을 동정하지 못한 예가 14명 있는데 그 중 비특이 동종항체가 4명(10.5%), 비특이 동종항체와 자가 항체가 동시에 존재하는 것으로 추정되는 환자가 3명(7.9%), 단지 자가 항체만 존재하는 환자가 7명(18.4%) 이었다. 비특이 동종항체의 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 1.38+, 1.60+, 그리고 0.50+ 이었고, 비특이 동종항체와 자가 항체가 동시에 존재하는 것으로 추정되는 환자가 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 2.00+, 1.00+, 그리고 2.00+ 이었고, 자가 항체의 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 0.90+, 2.57+, 그리고 1.50+ 이었다. 적혈구 수혈량, 수혈기간 및 수혈횟수와 동종항체의 생성과의 관계는 아직까지 명확하지 않으며, 적혈구 동종면역은 첫 번째 적은 개수(unit)의 수혈에도 충분히 일어날 수 있다고 보고되었다(3, 4).

혈액을 수혈 받은 후 동종면역(alloimmunization) 반응은 적혈구 면역원성(immunogenicity)에 따라 큰 차이를 보이는데 Shirey RS 등(35)은 어떤 항원을 가지지 않은 사람이 그 항원 양성 혈액을 1회 수혈 받았을 때 동종항체를 생성할 확률은 RhD 항원의 경우 50%, Kell 항원의 경우 5%, RhD 이외의 Rh 항원(Rhc, RhE., RhC, Rhe)의 경우 4%, Duffy 항원의 경우 0.5%, Kidd 항원의 경우 0.2% 정도라고 하였다. 또한 적혈구 동종면역의 위험은 각 항원의 상대적인 빈도, 항원성(antigenicity), 수혈 등에 의한 항원의 노출 빈도와 그 시기(timing)등에 의해 결정되는데, Giblett (36)는 1 unit의 혈액을 수혈 받은 후 한 가지 또는 그 이상의 항체가 생성될 가능성은 약 1%라고 하였고, Lostumbo (37)도 1 unit 수혈이 동종면역의 위험을 1%씩 상승시킨다고 하였다. 그러나 Wallace와 Henry (38)은 개심술로 평균 17 units 이상을 수혈 받은 환

자에서 적혈구 항원에 의한 동종면역의 위험도는 1 unit을 수혈 받은 환자의 위험도 보다 크지 않다고 하여 수혈 혈액량과 동종면역에 의한 항체의 출현빈도와와의 관계는 명확하지 않다고 하였다. 본 연구 대상자 중에서도 약 3년 동안 수혈횟수가 10회 이상, 적혈구 40 units 이상을 수혈을 받고 동종면역이 일어난 예가 2예가 있는 반면 첫 번째 수혈에서 농축적혈구 2 units를 수혈 받고 일주일 후에 동종면역이 일어난 1예도 있었다. 동종면역 반응은 때로는 첫 번째 적혈구 항원에 감각 후에 수주 또는 수개월 후까지 항체가 생성되지 않으나, 동일한 적혈구 항원에 재차 노출되었을 경우에는 기억반응(anamnestic response)에 의한 항체 생성이 나타날 수 있다. 반복되는 항원의 노출에 이어서 항체는 수혈 후 48-72시간 이내에 급격하게 나타나 7-10일 후에는 최고점에 도달한다(1, 5, 16). 동종면역 반응으로 인하여 새로 형성된 항체에 의한 용혈반응이 있으면 지연성 용혈성 수혈반응이라 하고, 용혈반응이 없으면 지연성 혈청학적 수혈반응으로 구분 할 수 있다.

D 의료원에서 농축적혈구 수혈 예정환자 및 수혈환자 대상자에게 불규칙항체 선별검사를 10일 간격으로 시행하고 있으며, 처음 적혈구 수혈 후 적혈구 동종항체가 생성되기까지 총 적혈구 평균 수혈횟수는 5.2회 이었고, 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성으로 전환된 기간 사이의 적혈구 평균 수혈횟수는 1.7회인 것을 확인 할 수 있었고, 동종면역이 확인된 38명 중 마지막 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성으로 전환된 기간 사이의 적혈구 수혈횟수가 3회 이상인 다회 수혈환자도 10명이나 있는 것으로 확인되었다. 이러한 환자 중에 추가적인 항체선별검사가 필요하지만, 국내에서는 입원 환자에서 항체선별검사가 1회만 인정되는 보험 급여 문제 등으로 다회 수혈환자의 추가적인 항체선별검사가 어려운 현실이다. 따라서 많은 의료기관에서 항체선별검사 없이 실은 식염수법을 이용해서 ABO 및 Rh(D) 혈액형 적합혈액을 수혈 받게 되고 이런 환자에서 치명적인 용혈성 수혈부작용을 초래할 수 있다.

이런 이유로 외국의 항체선별검사 시행 간격은 3일로 권고하고 있어 한국에서도 반복적인 수혈이 필요한 경우 추가적인 항체선별검사가 필요하다고 생각된다(24). 현재 한국의 의료현실과 동종면역 반응의 빈도 그리고 평균 적혈구 수혈횟수 등을 고려해 볼 때 최소 5일 간격으로 항체선별검사를 시행하는 것이 안전한 수혈을 위해 필요하다고 생각되며, 이를 위해 추가적인 항체선별검사를 보험 급여에서 인정해 주는 것이 필요하다고 생각된다.

또한 보다 안전한 수혈을 위해서는 이미 동종면역 반응에 의한 불규칙항체가 형성된 환자들에 대한 영구적인 기록을 남길 뿐만 아니라 이러한 정보를 모든 의료기관에서 공유할 수 있는 전산 시스템 도입이 보다 절실하다고 사료된다.

## V. 요약

본 연구는 수혈 후 적혈구 항원에 의한 동종면역(alloimmunization)이 발생한 38명의 환자들을 대상으로 적혈구 동종항체의 종류와 빈도, 동종항체의 생성에 영향을 미치는 인자들 중에서 수혈자의 성별(sex), 나이(age), 질환별(disease group) 뿐만 아니라 수혈량(units), 수혈기간(days) 및 수혈횟수(times) 등을 분석한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 조사기간 중 불규칙항체가 양성이었던 환자 155명(1.36%) 중 38명(24.52%)에서 동종면역이 발생하였고, 2회 이상 실시했던 불규칙항체 선별검사서 5,993명 중 38명(0.63%)에서 불규칙항체 선별검사 음성에서 양성으로 전환되어 적혈구 동종면역이 발생하였다.

2. 적혈구 동종면역이 발생한 38명의 평균 연령은 54.1세(범위 16~74세)였으며, 여자 환자가 21명(55.3%), 악성 종양 환자가 13명(34.2%)을 차지하였다.

3. 동정된 항체들은 항-E 15명, 항-E+c 2명, 항-C 2명, 항-D 1명, 항-Jk(a) 1명, 항-Le(a) 1명, 다발성 항체 2명, 특히 항체를 동정하지 못한 경우가 14명 이었고, 빈도는 Rh 계열의 항체가 20명(52.6%)으로 가장 그 빈도가 높았다.

4. Rh 계열의 동종항체와 Rh 계열 이외의 동종항체와 적혈구 수혈, 악성 질환과 비악성 질환과 적혈구 수혈을 비교 분석한 결과 수혈기간에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ).

5. 마지막 항체선별검사 음성에서 양성 사이의 직혈구 수혈량은 평균 3.7단위(범위 1~12), 수혈기간은 평균 56.0일(범위 7~178), 수혈횟수는 평균 1.7회(범위 1~4) 이었다. 항체선별검사에서 양성이 될 때 까지 총 직혈구 평균 수혈량은 12.8단위(범위 1~73), 수혈기간은 평균 329.4일(범위 1~3754), 수혈횟수는 평균 5.2회(범위 1~37) 이었다. 직접 및 간접 콤즈 검사, 자가 대조 검사의 응집강도의 평균은 각각 1.08+, 1.97+, 그리고 0.45+ 이었다.

6. 항체선별검사 양성에서 음성으로 전환된 환자가 9명(23.7%) 이었고, 항체 종류는 항-E 1개, 항-D 1명, 항-Jk(a) 1명, 다발성 항체 1명, 특이 항체를 동정하지 못한 경우가 5명이었다. 수혈기간은 평균 64.2일(범위 15~220), 평균 응집강도는 2+(범위 ±~2+) 이었다. 항-E와 다발성 항체는 4~8개월, 항-D는 1~4개월, 항-Jk(a) 1개월 미만, 특이성을 동정하지 못한 항체 5명 중 2명은 1개월 미만, 3명은 1~4개월 동안 항체의 역가가 지속되다가 음성으로 전환되었다.

## VI. 감사의 글

사랑하는 많은 사람들과 인연이이라는 끈을 맺어온 모든 분들에게 감사드립니다.

이 작은 논문이 나오기까지 아낌없는 사랑으로 가르침을 주신 지도교수 김영태 교수님께 깊은 감사의 마음을 전합니다. 또한 논문심사를 맡아 주시고, 많은 신경을 써주신 이원재 교수님과 이명숙 교수님께 진심으로 감사드립니다. 바쁘신 와중에도 귀중한 시간을 내주시어 논문에 대한 충고를 해 주신 김진상 교수님, 이훈구 교수님, 송영한 교수님, 최태진 교수님, 김군도 교수님께도 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

오랜 세월동안 성실한 모습으로 서로를 의지하며 함께 하는 직장동료들 그리고 변함없는 관심과 배려로 묵묵히 지켜봐 주시는 김정만 과장님, 한진영 과장님께 감사드리며, 논문이 완성되기까지 항상 부족함을 채워주신 김경희 교수님께 특별히 고마운 마음을 전합니다. 바쁜 업무 시간 중에도 아낌없는 배려와 관심을 보여 주신 정창규 선생님, 김종현 선생님, 최혜원 선생님, 조성숙 선생님께도 고마운 마음을 전하며, 2년이 넘는 시간동안 함께한 대학원 동기들, 학교 가는 날을 즐겁게 해준 최민순 선생님, 바쁜 일과 중에도 기꺼이 나의 구원 투수가 되어준 서종관에게도 고마운 마음을 전합니다.

항상 곁에서 응원을 아끼지 않은 친구 마창수, 박한옥, 손종락에게 고마운 마음을 전하며, 언제나 푸근한 고향의 향수를 자극 해주는 평생지기인 탁준구, 김종현, 김시균을 비롯한 구수초등학교 동창생들에게도 고마운 마음을 표합니다.

마지막으로 부족한 자식을 언제나 변함없는 사랑으로 지켜봐 주시는 부모님과 사랑하는 아내 그리고 사랑하는 딸 경미, 믿음직스러운 아들 석원과도 기쁨을 같이 하고 싶습니다.

## VII. 참고문헌

1. 한규섭, 박명희, 김상인. 1999. 수혈의학. 제2판. 173-291. 고려의학(서울)
2. Taswell H.F., A.A. Pineda, and S.B. Moore. 1981. American Association of Blood Bank. *Technical Manual. 14th ed.* 245-249. Washington, D.C.
3. Rosse, W.F., D. Gallagher, T.R. Kinney, O. Castro, H. Dosik, J. Moohr, W. Wang, and P.S. Levy. 1990. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood.* 76, 1431-1437.
4. Fluit, C.R., V.A. Kunst, and A.M. Drenthe-Schonk. 1990. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion.* 30, 532-535.
5. Brecher, M.E. 2002. American Association of Blood Banks. *Technical Manual.* 14, 315-392. Bethesda, Maryland.
6. 이명희, 조한익, 김상인. 1986. 한국인에서의 혈액형 항체에 관한 연구. *대한혈액학회지.* 32, 243-256.
7. 한규섭, 오원일, 박명희, 김의종, 김상인. 1989. 한국인의 혈액형 불규칙항체 검출에 관한 연구. *대한혈액학회지.* 24, 145-153.

8. 김백수, 김현옥, 송경순, 이삼열. 1990. "Type and Screen"법 실시  
에 따른 불규칙항체 검출빈도. *대한수혈학회지*. 1, 47-50.
9. 김현옥, 원동일, 권오현. 1993. 수혈대상 환자의 불규칙항체 빈도 및  
그 임상적의의 *대한수혈학회지*. 4, 35-41.
10. 송달효, 문인식, 홍석주, 박재학, 김종규, 전동석. 1998. 한국인의  
비예기항체 빈도와 분포. *대한수혈학회지*. 9, 191-200.
11. 신정원, 정석훈, 남정현, 김현옥, 권오현. 1996. Antiglobulin Gel  
Technique를 이용한 직접 항글로불린검사 및 불규칙항체 선별검사.  
*대한수혈학회지*. 16, 411-418.
12. 최범열. 1991. 자가 제조 panel 혈구를 이용한 불규칙항체 동정 예.  
*적십자 혈액사업 및 연구보고서*. 85-93.
13. 김춘원. 1994. 한국인에서 검출된 불규칙항체에 관한 연구. *대한수  
혈학회지*. 5, 31-35.
14. 정동길, 이난영, 배혜경, 권은희, 박성화, 서장수. 2001. LISS/Coombs  
gel test를 이용한 비예기항체 양성률. *대한수혈학회지*. 21, 422-425.
15. 김형희, 이은엽, 손한철. 2001. Column Agglutination Test를 이용  
한 비예기항체 빈도. *부산대학병원 학술지*. 15, 201-208.



16. Heddle, N.M., R.L. Soutar, P.L. O'Hoski, j. Singer, J.A. McBride, M.A. Ali, and J.G. Kelton. 1995. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br. J. Haematol.* 91, 1000-1005.
17. Stroup, M. 1982. Blood group antigens and antibodies. *Ortho diagnostic systems Inc.* 174. Rariton, New Jersey.
18. Coles, S.M., H.G. Klein, and P.V. Holland. 1981. Alloimmunization in two multitransfused patient populations. *Transfusion.* 21, 462-466.
19. Floss A.M., R.G. Strauss, and N. Goeken. 1986. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion.* 26, 419-422.
20. FDA Code of federations. 2001. Title 21 CFR Part 660.33. *U.S. Government printing Office.* Washington, D.C.
21. Menitove, J. ed. 1999. American Association of Blood Banks. *Standards for blood bank and transfusion service. 19th ed.* 58-59. Bethesda, M.D.
22. Hewitt, P.E., E.A. MacIntyre, A. Devenish, S.J. Bowcock, and M. and Contreras. 1998. A prospective study of the incidence of delayed hemolytic transfusion reaction following perioperative blood transfusion. *Br. J. Haematol.* 69, 541-544.

23. 김형희, 조훈, 정주섭, 이은엽, 손한철, 장철훈, 박태성. 2005. 한국인 있어서 지연성 혈청학적 수혈반응의 빈도 및 임상적의의. *대한수혈학회지* 16, 20-31.
24. Brecher, M.E. 2002. American Association of Blood Bank. *Technical Manual. 14th ed.* 410. Bethesda, Maryland.
25. Pineda, A.A., E.C. Vamvakas, L.D. Golden. J.L. Winters, and S.B. Moore. 1999. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion.* 39, 1097-1103
26. Vichinsky, E.P., N.L. Luban, E. Wright. 2001. Prospective RBC phenotype matching in a stroke prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion.* 41, 1086-1092.
27. Redman, M., F. Regan, and M. Contreras. 1996. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. *Vox Sang.* 71, 216-220.
28. Trophilme, C., Am. Becker, H.P. Jaffard. 1995. Irregular antibodies. A comparative study of 2 series of 20,000 subjects: one with a conventional identification test, the other with gel-test. *Transfus. Clin. Biol.* 2, 189-199.
29. Walker, R.H., D.T. Lin, and M.B. Hartrick. 1989. Alloimmunization following blood transfusion. *Arch. Pathol. Lab Med.* 113, 254-261.

30. Shirey, R.S., R.E. Edsards, and P.M. Ness. 1994. The risk of alloimmunization to c(Rh4) in R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> patients who present anti-E. *Transfusion*. 34, 756-758.
31. Dameshek, W., and P. Levine. 1993. Isoimmunization with Rh factor in acquired hemolytic anemia. *N. Engl. J. Med.* 228, 641-644.
32. Henry J.B., and W.V. Beading. 1996. Immunohematology. In clinical diagnosis and management by laboratory methods. 19th ed. *W.B. Saunders co.* 748-750. Philadelphia.
33. Ness P.M., R.S. Shirey, T.S. Kickler, and S.A. Buck. 1990. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical signification. *Transfusion*. 30, 688-693.
34. 안효준, 엄용빈, 이정신, 최민자, 김현옥. 1996. R'R'(DCe/DCe) 환자에서 항-E 항체와 항-c 항체의 동시 감작에 관한 고찰 *대한수혈학회지*. 7, 181-185.
35. Shirey, R.S., and P.M. Ness. 1994. Alloimmunization of blood group antigens. In: Anderson K.C., P.M. Ness. eds. Scientific basis of transfusion medicine. Implication for clinical practice, *W.B. Saunders Co.* 507-516.

36. Giblett, E.R. 1961. Critique of theoretical hazard of inter vs. intra racial transfusion. *Transfusion* 1, 233.
37. Lostumbo, M.M., P.V. Holland, and P.J.: Sctmidt. 1966. Isoimmunization after multiple transfusion. *N.E.J. Med.* 275, 141.
38. Wallace, J.M., and J.B. Henry. 1965. Isoimmunization after massive transfusion for open heart surgery. *Transfusion* 5, 153.