

고역가, 저결합성 항-Yk^a 항체가 검출된 1예 - 국내 첫 보고

윤 석 호 · 임 영 애

아주대학교병원 진단검사의학과

= Abstract =

A Case of Anti-Yk^a Antibody as an High-Titer, Low-Avidity Antibody: The First Case in Korea

Seokho Yoon, Young Ae Lim

Department of Laboratory Medicine, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

Authors found a case of anti-Yk^a antibody in a 66-year-old female patient with acute peritonitis due to colon cancer perforation. Although anti-Yk^a antibody has no clinical significance, its high-titer, low-avidity (HTLA) characteristics with weak and variable reactivity to Yk(a+) RBC in the indirect antiglobulin test can cause confusion and difficulties in identifying coexisting clinically significant antibodies. Titration studies could be used to determine such reactions due to HTLA antibodies. Since anti-Yk^a antibody has not been shown to cause significant destruction of transfused Yk(a+) RBC, Yk(a+) units can be safely transfused to patients with anti-Yk^a antibody unless clinically significant antibodies coexist in their sera. This is the first case report of anti-Yk^a antibody as an high-titer, low-avidity antibody in Korea. (**Korean J Blood Transfus 2008;19:57-62**)

Key words: Anti-Yk^a antibody, HTLA, Blood transfusion

서 론

Yk^a 항원은 Knops blood group system 중의 하나로 고빈도 항원에 속하며,¹⁾ 적혈구 표면의 complement receptor type 1 protein (CR1)에 존재한다.²⁾ 항-Yk^a 항체는 1969년 Molthan과 Giles에 의해 처음 보고되었으며,³⁾ Yk(a+) 적혈구를 파괴하는 성향이 거의 없어 임상적 중요성은 없는 것

으로 알려져 있다.^{4,5)} 그러나 Yk(a+) 적혈구와의 반응 강도가 다양하여 교차시험 및 비예기항체 동정검사시 결과 해석에 어려움을 줄 뿐만 아니라, 공존할 수 있는 임상적으로 중요한 항체의 동정에 오류를 일으킬 수 있다는 특징을 가지고 있다.^{3,4,6)}

최근 저자들은 대장암으로 입원한 여자 환자에서 항-Yk^a 항체를 동정하였는데, 항체 동정검사

접수일 : 2008년 4월 8일, 승인일 : 2008년 4월 22일

책임저자 : 임 영 애 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 아주대학교병원 진단검사의학과
TEL: 031) 219-5786, FAX: 031) 219-5778, E-mail: limyoung@ajou.ac.kr

상 어려움이 많았고 이에 대한 국내 보고가 없기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 66세 여자로서, 2007년 10월 내원 약 3주 전부터 발생한 복통, 배변습관변화, 배변조절 실패로 본원 응급실에 내원하였다. 복부 CT 검사상 대장암 천공에 의한 급성복막염으로 진단되어 우측대장절제술을 시행받았다.

환자는 B, Rh(D) 양성으로, Table 1과 같이 2001년부터 2004년까지 8차례 입원하여 16단위의 농축적혈구를 수혈받은 과거력이 있었다. 환자는 2001년 처음 내원 시 수술 전 시행한 비예기항체 선별검사상 음성이었었고, 그동안 수혈받았던 16단위의 농축적혈구들은 시험관법으로 실시한 항글로불린 단계 교차시험상 모두 적합하여 혈액을 출고하는데 무리가 없었다(Table 1).

2007년 10월 응급실 내원 당시 백혈구 수는 7,000/ μ L, 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판 124,000/ μ L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL (참고치 0.2~1.2 mg/dL)였으며, 우측대장절제술을 받은 후 혈색소 7.2 g/dL, PT 17.1초(참고치 10.2~13.8초), PTT 42초(참고치 25~37초)의 결과를 보여 농축적혈구 2단위, 신선동결혈장 5단위를 수혈받았다. 수술 전날 실시한 비예기항체 선별검사(ID-Diacell I, II, Di^a+, DiaMed-ID Micro Typing System, Cressier/Morat, Switzerland)는 음성으로, 신청한 농축적혈구 2단위를 간이교차법만 시행하여 출고하였다. 수술 후 9일째 혈색소 6.7 g/dL, 혈소판 65,000/ μ L로 낮아져 농축적혈구 1단위와 농축혈소판 4단위를, 수술 후 17일째에는 농축적혈구 4단위를 수혈받았는데, 이때 수혈된 5단위의 농축적혈구는 수혈 전 검사시 비예기항체 선별검사는 실시하지 않고 교차시험만을 항글로불린 단계까지 시행하여 모두 적합하였기에 혈액을 출고하였다(Table 1).

Table 1. Result of pretransfusion test and amount of transfused blood components

Admission date	Diagnosis	AST	CM	PRC	FFP	PC
May 2001	Right femur neck fracture	-	-	4		
June 2001	Left parietal lobe infarction		-	2		
July 2001	Pseudomembranous colitis		-	2	3	
August 2001	Left parietal intra-infarct hemorrhage		-			
July 2002	Left basal ganglia hemorrhage		-	2		
September 2002	Transient ischemic attack		-			
August 2003	Cerebellar intracranial hemorrhage		-	3		16
	Acute renal failure on chronic renal failure					
August 2004	Impending end stage renal disease		-	3		
October 2007	Acute peritonitis due to colon cancer perforation					
POD 1		-	-	2	5	
POD 9			-	1		4
POD 17			-	4		
POD 44		+	+	1		
POD 53			-	2		

Abbreviations: AST, antibody screening test; CM, crossmatching with antiglobulin phase; POD, post operation day; PRC, packed red blood cell; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate.

수술 후 44일째 농축적혈구 요청이 있어 시행한 시험관법 항글로불린 단계의 교차시험에서 응집반응이 나타나 비예기항체 선별검사를 시행하였고, II cell과 Di^a+ cell 양성 소견을 보였다. 신청한 농축적혈구는 원주응집법 교차시험상 응집이 없는 혈액으로 출고하였다. 이어서 시행한 동정검사(DiaMed-ID Micro Typing System, Cressier/Morat, Switzerland)에서, ID-DiaPanel 동정혈구를 이용한 LISS/Coombs gel test에서는 정확한 동정이 이루어지지 않았고, ID-DiaPanel-P 동정혈구를 이용한 NaCl/Enzyme gel test에서 모두 음성 반응을 보였다. 동일 제품으로 반복검사 하였으나 역시 정확한 동정이 불가능하였고, 처음 시행한 동정검사와 반응강도가 다른 결과를 보였다(Table 2). 항체동정에 도움이 되고자 다른 제조번호의 동정혈구로 역시 두 번의 검사를 실시하였으나, 이전 제조번호로 실시한 결과처럼 항원-항체 반응에 일관성이 없는 양상이었다(Table 3). 이후 스위스의 Dia-Med사에 항체 동정을 의뢰한 결과, 간접 항글로불린 검사에서 약양성, 효소(papain) 법에서 음성을 보이는 IgG 항체인 항-Yk^a 항체로 판명되었다. 이때 시행한 자가대조는 양성이었다.

고 찰

항-Yk^a 항체는 1965년 난소암 치료와 수혈의 과거력이 있는 York부인의 혈청에서 처음 존재가 밝혀진 후, 1969년 Molthan과 Giles에 의해 보고되었다.³⁾ 본 증례도 수차례 입원하여 수혈하였음에도 불구하고 대장암으로 내원시 항-Yk^a 항체가 발견되었기에 악성종양과의 관련성을 조사하려 하였으나 이에 대한 문헌을 찾을 수 없었다.

이 항체는 보체와는 결합하지 않는 IgG 면역글로불린이며,³⁾ 고역가, 저결합활성(high-titer, low-

Table 2. Serological results of identification test, LOT number 1 (DiaMed-ID Micro Typing System)

Cell	Rh-hr		Kell		Duffy	Kidd	Lewis	P	MNS	Lutheran	Xg	1st test result		2nd test result	
	D	C	E	c								e	C ^w	K	k
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Table 3. Serological results of identification test, LOT number 2 (DiaMed-ID Micro Typing System)

Cell	Rh-hr		Kell		Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS		Lutheran		Xg		1st test result		2nd test result										
	D	C	E	c	e	c ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b	LISS/ Coombs	Enzyme	LISS/ Coombs	Enzyme
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Abbreviation: nt, not tested.

avidity, HTLA)을 나타내는 항체로, 반응성이 약 하지만 혈청을 희석하여 검사하여도 약한 반응이 그대로 남아 있는 경우가 많다.⁷⁾ 본 증례에서는 항체동정에 어려움이 많았던 항체가 항-Yk^a 항체로 밝혀진 이후, 역가검사(titration study)로 확인하려 하였으나 검체가 부족하여 시행하지 못했다.

항-Yk^a 항체는 수혈의 과거력이 없는 Yk(a-) 100명을 무작위 동정했을 때 발견되지 않았으나 수혈받았던 모든 Yk(a-) 백인 환자에서는 동정되었다는 보고도 있다.³⁾ Yk^a 항원은 Knops blood group system을 구성하는 다섯 개의 고빈도 항원 중 하나로서,¹⁾ 백인과 흑인에서 각각 92%와 98%로 검출되나,³⁾ 한국인에서의 보고는 아직 없는 실정이다. 다른 Knops system 항원과 마찬가지로, Yk^a 항원은 적혈구 세포막의 CR1 (CD35 또는 C3b/C4b receptor)에 존재하며,²⁾ CR1의 유전자는 1번 염색체의 장완(1q32)에 위치한다.⁸⁾ 본 증례에서 스위스의 Dia-Med사에서 항체동정 당시 시행한 자가대조가 양성이었으므로 Yk^a 항원 양성인 환자에서 일시적으로 자가항체가 생겼을 가능성도 배제할 수 없으나, 이보다는 입원 중 수혈된 고빈도 항원인 Yk(a+) 농축적혈구와의 반응으로 추측되었다.

AABB (American Association of Blood Banks)에서는 Yk^a 항원이 ficin이나 papain과 같은 효소에 의해 파괴되지 않으며, dithiothreitol (DTT)이나 2-aminoethylisothiuronium bromide (AET)에 의해 약화되거나 파괴된다고 하였으나,¹⁾ 본 증례의 경우 papain으로 처리된 동정혈구(ID-DiaPanel-P)를 사용한 결과 모두 음성으로 나타났다. Molthan과 Giles는 ficin으로 처리한 적혈구와 항-Yk^a 항체가 반응하지 않는다고 보고하였다가, ficin이 항체의 반응성에 거의 영향을 미치지 않는다고 다시 보고하였다.³⁾ 이러한 현상은 사용된 효소와 효소

처리하는데 걸린 시간에 따라 항체와 효소처리된 적혈구의 반응성이 달라지기 때문이라고 설명하고 있는데, 분명한 사실은 효소처리에 의해 반응성이 증가되지 않는다는 것과 약하더라도 반응성이 남아있는 것이라고 하였다.⁹⁾

항-Yk^a 항체와 Yk(a+) 적혈구의 반응 강도는 매우 다양하게 나타나서, 음성과 약양성을 구분하기 어려운 경우가 많다.³⁾ 이것은 Yk^a 항원이 존재하는 CR1이 가지는 다형성적 특징 때문인데, 두 가지 원인이 있다.^{1,10,11)} 첫째는 CR1 유전자가 가지는 네 개의 대립유전자가 서로 다른 분자량의 단백질을 코딩하고 있기 때문에 발생하는 CR1의 구조적 다형성이다.¹²⁾ 둘째는 CR1을 적혈구 막에 표현하는 CR1 유전자의 2개의 대립유전자가 하나는 CR1을 많이, 다른 하나는 적게 표현하도록 되어 있어, 적혈구 막에서의 CR1의 표현양이 개인간에 10배까지 차이가 나게 되는 양적 다형성이다.¹³⁾ 본 증례에서도 항체가 동정혈구의 대부분이 아닌 일부에서만 양성반응을 보여 고빈도 항원에 대한 항체를 의심하기 어려웠으며, 반응 강도도 약양성(+/-)부터 양성(2+)까지 다양하였다. 비록 동일 혈구로 재검시에는 비슷한 정도의 반응을 보여주어 2+의 응집을 보였던 혈구가 음성을 보인거나, 음성 반응을 보였던 혈구가 2+ 정도의 응집을 보이는 경우는 없었으나 (Table 1, 2), 검사마다 동일 혈구와의 반응이 다른 이유는 항원의 다형성보다는 고역가, 저결합활성 항체의 특성으로 여겨졌다.

1 : 1000 이상으로 희석해도 반응성이 있는 항-Yk^a 항체를 가진 환자에게 ⁵¹Cr으로 표지된 Yk(a+) 적혈구를 수혈하여 그 생존율을 조사한 연구에서, 수혈된 적혈구는 정상 생존율을 보였다.¹⁴⁾ 따라서, 항-Yk^a 항체는 용혈성수혈부작용을 일으킬 가능성이 매우 낮은, 임상적 중요성이 없는 항체라고 볼 수 있다.^{4,5)} 임상적으로 중요한 항체가

함께 존재하지 않으면, 항-Yk^a 항체를 가진 환자에게 적혈구 수혈이 필요한 경우 Yk^a 항원이 없는 적혈구 제제를 찾기 위해 시간을 허비할 필요는 없다고 많은 연구자들이 말하고 있다.⁶⁾ 본 증례의 경우에도 항체가 검출되었으나 동정되기 이전인 수술 후 44일과 53일에 원주응집법 교차시험상 응집이 관찰되지 않는 농축적혈구 1단위와 2단위를 각각 수혈받았다. Yk^a 항원이 고빈도 항원인 점을 고려하면 적어도 수혈된 3단위 중 한 단위 이상은 Yk^a 항원이 양성일 가능성이 높으나, 수혈 후 혈색소 감소 및 총 빌리루빈 증가 등의 용혈의 뚜렷한 증거는 없었다.

간접 항글로블린 검사는 양성이고 동정혈구와의 반응성이 다양한 양상으로 나타나 정확한 동정이 이루어지지 않는 비예기항체라면, 역가검사를 시행하는 것이 고역가, 저결합활성 항체를 의심하는데 도움이 된다.⁶⁾ 항-Yk^a 항체를 포함한 고빈도 항원에 대한 고역가, 저결합활성 항체인 항-McC^a, 항-Kn^a, 항-Ch 항체들도 해당 항원이 있는 적혈구를 파괴할 가능성이 낮지만, 다른 적혈구 동종항체와 동시에 검출되는 경우가 많다.⁶⁾ 따라서 항체가 동정되기 전에 농축적혈구 수혈이 필요한 경우, 임상적으로 중요한 항체가 함께 존재하는 경우가 아니라면 고역가, 저결합활성 항체에 대한 항원이 있는 제제라도 수혈이 가능한 것으로 보고되고 있다.⁶⁾

국내에는 아직 항-Yk^a 항체를 비롯한 고역가, 저결합활성 항체에 대한 증례보고가 없고, 이러한 항체에 대한 관심과 지식이 교차시험의 결과 해석과 임상적으로 중요한 항체동정의 오류를 방지할 수 있기에 이 증례를 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 대장암 천공에 의한 급성복막염으로

입원한 66세 여자환자에서 항-Yk^a 항체를 검출하였다. 항-Yk^a 항체는 임상적 중요성이 없으나, 고역가, 저결합활성으로 인해 간접 항글로블린 검사에서 Yk(a+) 적혈구와 일관성 없는 반응을 보여 검사자를 당황하게 하며, 공존하는 임상적으로 중요한 항체의 동정에 오류를 일으킬 수 있다. 이러한 반응이 고역가, 저결합활성 항체에 의한 것인지 밝히기 위해 역가검사를 이용할 수 있다. 항-Yk^a 항체는 수혈된 Yk(a+) 적혈구를 파괴할 가능성이 낮으므로, 임상적으로 중요한 항체가 함께 존재하는 경우가 아니라면 Yk(a+) 적혈구 제제를 수혈할 수 있을 것으로 사료되었다. 국내에서는 아직 고역가, 저결합활성을 가진 항-Yk^a 항체의 증례가 없어 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Brecher ME. Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2005:354
2. Moulds JM, Nickells MW, Moulds JJ, Brown MC, Atkinson JP. The C3b/C4b receptor is recognized by the Knops, McCoy, Swain-langley, and York blood group antisera. *J Exp Med* 1991;173:1159-63
3. Molthan L, Giles CM. A new antigen Yk-a (York), and its relationship to Cs-a (Cost). *Vox Sang* 1975;29:145-53
4. Lau PY, Jewlachow V, Leahy MF. Successful transfusion of Yka-positive red cells in a patient with anti-Yka. *Vox Sang* 1993;64:254-5
5. Daniels G. Red cell immunohaematology 2007. *ISBT Science Series* 2007:2
6. Rolih SD. High-titer, low-avidity (HTLA) antibodies and antigens: a review. *Transfus Med Rev* 1989;3:128-39
7. Moulds MK. Serological investigation and clinical significance of high-titer, low-avidity (HTLA) antibodies. *Am J Med Technol* 1981; 47:789-95
8. Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jorgensen J, Judd WJ, et al. Blood group terminology 2004: from the international society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-16
9. Moulds JM. A review of the knops blood group: separating fact from fallacy. *Immunohematology* 2002;18:1-8
10. Moulds JM, Moulds JJ, Brown M, Atkinson JP. Antiglobulin testing for CR1-related (Knops/McCoy/Swain-Langley/York) blood group antigens: negative and weak reactions are caused by variable expression of CR1. *Vox Sang* 1992;62:230-5
11. Covas DT, de Oliveira FS, Rodrigues ES, Abe-Sandes K, Silva WA Jr, Fontes AM. Knops blood group haplotypes among distinct Brazilian populations. *Transfusion* 2007;47: 147-53
12. Vik DP, Wong WW. Structure of the gene for the F allele of complement receptor type 1 and sequence of the coding region unique to the S allele. *J Immunol* 1993;151:6214-24
13. Xiang L, Rundles JR, Hamilton DR, Wilson JG. Quantitative alleles of CR1: coding sequence analysis and comparison of haplotypes in two ethnic groups. *J Immunol* 1999;163:4939-45
14. Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti-Cha, anti-Yka, anti-Ge, and anti-Vel. *Transfusion* 1977;17:169-72