

정맥용 면역글로블린 투여로 호전된 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 1예

이창언, 박수진, 김원덕

대구 파티마병원 소아청소년과

A Case of Hemolytic Disease of a Newborn by an Anti-Di^a Antibody Treated with Intravenous Immunoglobulin

Chang Eon Lee, Su Jin Park, Won Duck Kim

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Hemolytic disease in a newborn that causes early jaundice is common. It is often due to the Rh (D) and ABO incompatibility, but rarely due to unexpected antibodies. Among these unexpected antibodies, the anti-Di^a antibody rarely occurs. The anti-Di^a antibody was observed in the serum and red-cell eluate of an infant, and in the serum of his mother. The frequency of the appearance of the Di^a antigen in the Korean population is estimated to be 6.4-14.5%. This paper reports a case of hemolytic disease in a newborn associated with the anti-Di^a antibody. A full-term male infant was transferred to the authors' hospital due to hyperbilirubinemia the day after his birth. The laboratory data indicated a hemoglobin value of 11.6 g/dL, a reticulocyte count of 10.6%, a total bilirubin count of 14.4 mg/dL, a direct bilirubin count of 0.6 mg/dL, and a positive result in the direct Coombs' test. Due to the identification of an irregular antibody from the maternal serum, an anti-Di^a antibody was detected, which was also found in the eluate made from the infant's blood. The infant had been treated with phototherapy and intravenous immunoglobulin since the second day after his birth and was discharged due to an improved condition without exchange transfusion. Therefore, in cases of iso-immune hemolytic disease in a newborn within 24 hours from birth who had a negative result in an antibody screening test, the conduct of an anti-Di^a antibody identification test is recommended due to the suspicion of an anti-Di^a antigen, followed by early administration of intravenous immunoglobulin.

Key Words: Anti-Di^a antibody, Hemolytic disease, Newborn, Intravenous immunoglobulin

서 론

신생아 용혈성 질환은 ABO 및 Rh (D) 부적합에 의한 것이 대부분이고, 일부에서 불규칙 항체에 의한 것으로 알려져 있다.¹ Rh 항원은 여러 개의 항원으로 구성되어 있는데, 현재

까지 알려진 Rh 항원은 C, c, D, d, E, e로 이것들은 특이항체로 검출해낼 수 있다.

불규칙 항체는 A형에서 항 B항체와 B형에서 항 A항체와 같이 확실하게 예측할 수 있는 항체를 제외한 모든 혈액형 항체를 말하며, 검사를 해보기 전에는 그 존재를 예측할 수 없어 비예기 항체(unexpected antibody), 비정형 항체(atypical antibody) 등으로 불린다. 그중 Di^a 항원은 서구인에서는 거의 발견되지 않는 저 빈도 항원이나 몽고계열의 아시아 민족과 미국 인디언에서는 상대적으로 높은 빈도로 발견되며,² 한국인에서는 6.4-14.5%에서 양성으로 보고되고 있다.³ 항-Di^a 항체는 지연성 용혈 부작용이나 신생아 용혈 질환의 원인이

Received: August 23, 2012, Revised: September 21, 2012,
Accepted: September 26, 2012

Corresponding Author: Won Duck Kim, Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, 183 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 701-600, Korea
Tel: 82-53-940-7656, Fax: 82-53-954-7417
E-mail: neogubugi@yahoo.co.kr

될 수 있는 면역항체로 알려져 있다.

저자들은 최근 비예기 항체 중 하나인 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환에서 정맥용 면역글로불린을 사용하여 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

주 소: 생후 24시간에 관찰된 육안적 황달

가족력: 산모의 나이는 31세로 총 임신횟수 2회였고, 2년 전 1명의 남아를 분만한 경력이 있었다. 첫 아이는 황달의 병력이 없었다. 산모는 수혈 받은 적이 없었고, 그 밖에 임신 중 특기 사항은 없었다.

출생력 및 현병력: 환아는 임신 39주 1일에 체중 3,340 g, 자연분만으로 출생한 남아로 출생 시 아프가 점수는 1분 9점, 5분 10점으로 양호하였다. 생후 24시간에 육안적 황달이 관찰되어 개인병원에서 시행한 총빌리루빈이 13.0 mg/dL로 확인되어 본원으로 전원되었다.

진찰 소견: 환아는 체중 3,340 g (50백분위수), 두위 34.0 cm (50백분위수), 흉위 32.0 cm (25백분위수), 신장 53.0 cm (75-90백분위수), 맥박 156회/분, 호흡 40회/분 및 체온 36.3 °C였다. 환아는 활동성, 모로 반사 및 흡철 반사는 정상이었고, 두개혈종은 없었으며 대천문은 긴장되지 않았다. 공막에

는 황달이 있었고, 결막은 창백해 보였다. 피부에는 황달이 있었고, 흉부는 특이 소견이 없었고, 복부는 팽대하지 않았고, 제대는 깨끗이 붙어 있었으며, 간과 비장은 만져지지 않았고 척추와 사지는 정상이었다. 경련이나 후궁 반장은 보이지 않았다.

검사 소견: 생후 2일째 환아의 말초혈액 혈색소치는 11.6 g/dL, 백혈구 수는 8,820/mm³ (중성구 30.7%, 림프구 60.1%, 단핵구 14.0%, 호산구 14.0%, 호염구 5.0%), 혈소판수 266,000/mm³였고, 적혈구 형태상 적혈구부동증과 구상적혈구가 관찰되었다. 망상적혈구는 10.6%, 총빌리루빈은 14.4 mg/dL, 직접빌리루빈 0.6 mg/dL, 혈청 젖산 탈수소 효소는 1,020.0 IU/L로 증가되어있어 고빌리루빈혈증을 동반한 용혈빈혈의 소견을 보였다(Table 1).

혈청학적 소견: 환아의 혈액형은 AB형, Rh (D) 양성이었다고, 직접 쿼츠 검사는 양성, 간접 쿼츠 검사는 음성이었다. 산모의 혈액형은 A형, Rh (D) 양성이었다. 산모와 환아 혈청으로 시행한 항체선별 검사(ID-Di^aCell I+II; 이하 모두 Di^aMed AG, Cressier, Morat, Switzerland)와 항체동정 검사(ID-Di^a-Panel & ID-Di^aPanel-P) 결과는 모두 음성이었으나, 항체 선별 검사에 추가적으로 사용하고 있는 Di^a 양성혈구(ID-Di^aCell Di^{a+})에 양성 결과의 결과를 보여 항-Di^a 항체로 동정되었다 (Table 2, 3).

Table 1. Laboratory findings of the patient with hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a

Days after birth	Hb (g/dL)	Hct (%)	Reticulocyte (%)	TB (mg/dL)	DB (mg/dL)	LDH (IU/L)	Management
Day 2	11.6	34.6	10.6	14.4	0.6	1020.0	PT, IV-globulin
Day 3	12.0	38.0		12.9			PT, IV-globulin
Day 4	12.0	38.0		12.8			PT, IV-globulin
Day 5				11.5			PT
Day 7	11.9	32.6	3.8	8.8	0.7		PT
Day 8				7.7			

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematocrit, TB: total bilirubin, DB: direct bilirubin, LDH: lactate dehydrogenase, PT: Phototherapy, IV-globulin: intravenous immunoglobulin.

Table 2. Results for unexpected antibody identification test

Panel number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Room temperature	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Albumin, 37°C incubation phase	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-human globulin phase	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 3. Results for unexpected antibody screening test added Di^{a+} cell

	S I	S II	Auto	Di ^a
Room temperature	-	-	-	.
Albumin, 37°C incubation phase	-	-	-	.
Anti-human globulin phase	-	-	-	++
Gel card	-	-	.	.

Table 4. Summary of the clinical and laboratory data from the published cases of hemolytic disease of newborn due to anti-Di^a antibody

	Peng CS et al. ⁸	Chung MA et al. ⁹	Lee SM et al. ³	Present case
Gestational age (weeks)	38	full term	39	39
Onset of jaundice (hour)	3	5	48	24
Day of peak total bilirubin (day)	1	1	3	2
Peak total bilirubin (mg/dL)	27.0	20.0	29.1	14.4
Hemoglobin (g/dL)	5.9	9.9	12.4	11.6
Reticulocyte (%)	27.0	13.3	3.7	10.6
Exchange transfusion	+	+	+	-
Abnormal neurodevelopment	-	-	+	-

치료 및 경과: 환아는 생후 24시간 내에 나타난 황달로 생후 2일째부터 광선 치료를 시작하였고, 동종면역 용혈 빈혈을 생각하여 정맥용 면역글로블린 치료를 하였다. 생후 3일째 총빌리루빈이 12.9 mg/dL로 감소하였고, 광선 치료 4일 후에 총빌리루빈은 7.5 mg/dL로 감소하였으며, 생후 5일째 증상이 호전되어 퇴원하였고, 생후 5개월인 현재 정상적인 발달 과정을 보이고 있다.

고 찰

신생아 용혈성 질환은 태반을 통과한 산모의 IgG 항체에 의하여 태아의 적혈구가 감작되는 질환으로 용혈 없이 태아 적혈구의 IgG 감작만 일으키는 경우에서 자궁 내 태아사망까지 다양한 임상 양상을 보인다. 원인으로는 Rh나 ABO 부적합증이 가장 많으나, 그 외의 혈액형에 의한 신생아 용혈성 질환도 많이 보고되어 있다.⁴

그중 비예기 항체(unexpected antibody) 양성률은 보고자에 따라서 0.3%에서 1.7%까지 다양하게 나타나고 있으며, 빈도 및 종류는 연구대상, 대상 인구 집단의 혈액형 빈도, 유전자 빈도, 검사 방법 및 검사를 실시하는 판독자의 능력 등에 따라 큰 차이를 보여 비예기 항체 양성률과 분포에 관한 여러 연구 보고들로부터 정확한 통계를 만드는 일은 쉽지 않다. 비예기 항체는 자연발생적으로 생겨날 수도 있지만, 대부분 임신이나 수혈 등을 통하여 다른 항원에 노출되어 생기는 면역항체로, 반복적 수혈을 받는 환자의 군에서 비예기 항체의 양성률은 증가하게 된다.^{5,6}

비예기 항체 중 항-Di^a 항체는 IgG1과 IgG3 아형의 면역항체로 보체 활성을 자극하지 않고, 대식세포가 감작된 적혈구를 탐식하도록 유도한다.⁷ Di^a 항원의 빈도는 아프리카나 구미의 백인들에게서는 항원의 빈도가 1% 미만으로 낮고, 대만에 있는 중국인의 경우 이 항원의 빈도가 3.2%로 보고되었

고,⁸ 우리나라의 경우는 6.4-14.5%에서 양성이나³ 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 매우 드물며, 대부분 정맥용 면역글로블린을 사용하지 않고 광선 치료 및 교환수혈을 시행한 경우였다.

우리나라에서 수입하고 있는 비예기 항체 선별검사는 임상적으로 중요한 항체를 검출하기 위해 실시하고 있으며, 미국 식품 의약국에서는 D, C, E 등 18개의 항원을 적혈구 항원으로 제시한 선별검사를 통상적으로 사용하고 있다.² 하지만 미국 식품 의약국에서 제시한 비예기 항체 선별 검사용 혈구에는 Di^a 항원 양성 혈구가 포함되어 있지 않아 수혈 전 검사 혹은 임신부 사전 검사를 시행한다고 해도 항-Di^a 항체에 의한 용혈성 질환을 의심하여 Di^a 항원을 포함한 선별혈구를 추가하지 않으면 항-Di^a 항체를 검출할 수 없어 조기진단이 어렵다. 본 증례의 경우도 항체선별 검사와 항체동정 검사 결과가 모두 음성이었고, 항체 선별 검사에 추가적으로 사용하고 있는 Di^a 양성혈구에 양성 결과를 보여 항-Di^a 항체를 동정할 수 있었다.

현재까지 보고된 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 Alves 등⁷이 1982년 발표한 일본인 신생아와 Peng 등⁸이 1996년 발표한 중국인 신생아, 정 등⁹이 2001년 발표한 한국인 신생아 그리고 이 등³이 2007년 발표한 한국인 신생아로 대부분 정맥용 면역글로블린을 사용하지 않고 광선치료 및 교환수혈을 시행한 증례였다(Table 4). 본 증례는 이 등이 발표한 신생아와 비교해 볼 때 혈색소가 더 낮았으며, 망상적혈구 % 수치는 높아 용혈의 정도가 더 심하였으나, 광선 치료와 동시에 조기에 정맥용 면역글로블린 치료를 시행하였으며, 다른 증례들과 달리 교환수혈을 시행하지 않고 임상 경과가 양호한 경우였다.

본 증례에서 정맥용 면역글로블린은 제재에 용해되어 있는 IgG가 대식세포에 있는 Fc 수용체를 포화시킴으로써 IgG 피막 적혈구의 수명을 늘릴 수 있다는 의미에서 사용되었

다.¹⁰ 정맥용 면역글로불린은 최근 여러 연구에서 동종면역 용혈성 빈혈 시에 교환수혈의 필요성을 감소시켰음이 증명되었다.¹¹⁻¹⁴ 2000년도에 Pishva 등¹⁵이 이란에서 ABO 및 Rh 부적합성이 있는 환아를 대상으로 한 연구에 따르면 정맥용 면역글로불린 사용이 신생아 동종면역 용혈 황달의 예방 효과가 있다고 하였으며, 치료에 따른 합병증 역시 드문 것으로 나타났다.

이번 증례와 같이 출생 직후 육안적 황달이 있으며, 혈청학적 검사에서 동종면역 용혈성 질환이 있으나, 항체선별 검사에서 음성인 경우 Di^a 항원의 존재를 의심하여 항-Di^a 항체 검사를 시행하고, 가능하다면 정맥용 면역 글로불린을 조기에 투여하는 것이 바람직하다고 생각되며, 항-Di^a 항체에 대한 정맥용 면역글로불린의 효과에 대하여 향후 더 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Agarwal B. Autoimmune hemolytic anemia. *Indian J Pediatr* 1998;65:663-8.
2. Sung NH, Jeon TY, Lee EY, Chung JS, Cho GJ, Kim HH. Prevalence and specificity of unexpected antibody using antibody screening test including Di^a and Mi^a cells. *Korean J Lab Med* 2005;25:340-6. Korean.
3. Lee SM, Im SJ, Park SE, Lee EY, Kim HH. A case of severe hemolytic disease of the newborn due to Anti-Di^a antibody. *Korean J Lab Med* 2007;27:373-6. Korean.
4. Murki S, Kandraj H, Devi SA. Hemolytic disease of the newborn-anti c antibody induced hemolysis. *Indian J Pediatr* 2012;79:265-6.
5. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 1990;30:532-5.
6. Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, Schaffer PA. Multiple red cell transfusions and alloimmunization. experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:42-5.
7. Alves de Lima LM, Berthier ME, Sad WE, DiNapoli J, Johnson CL, Marsh WL. Characterization of an anti-Di^a antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. *Transfusion* 1982;22:246-7.
8. Peng CS, Soong WJ, Hu HY, Huang B. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di(a): report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996;37:370-2.
9. Chung MA, Park EH, Lee CH, Oh CH, Namgung R, Kim HO, et al. A case of hemolytic disease in the newborn due to anti-Di^a antibody. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:141-4. Korean.
10. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44:237-42.
11. Dağoğlu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995;23:264-71.
12. Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:163-6.
13. Hammerman C, Vreman HJ, Kaplan M, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal immune hemolytic disease: does it reduce hemolysis? *Acta Paediatr* 1996;85:1351-3.
14. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996;70:69-74.
15. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran J Med Sci* 2000;25:129-33.