

대량의 태아-모체간 출혈이 동반된 Anti-Mi^a에 의한 신생아 동종 면역성 용혈성 질환 1례

광주기독병원 소아청소년과

박승원·박재한·김 령·유주희·조형민·김은영·김경심·김용욱

A Case of Neonatal Isoimmune Hemolytic Disease due to Anti-Mi^a Antibody with Massive Fetomaternal Hemorrhage

Seung Won Park, M.D., Jae Han Park, M.D., Young Kim, M.D., Ju Hee You, M.D.,
Hyeong Min Cho, M.D., Eun Young Kim, M.D., Kyoung Sim Kim, M.D., and Yong Wook Kim, M.D

Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

Authors experienced a newborn treated with severe anemia transferred to our hospital due to pulselessness and apnea shortly after birth. Laboratory analysis of the blood on admission revealed hemoglobin 3.1 g/dL, reticulocyte 11.0%. Kleihauer-Betke test for fetal hemoglobin from maternal blood was seen Hgb F 7%, then we suggested almost 180 ml fetomaternal hemorrhage. But, anemia was not improved despite repeated packed RBC transfusion. So, we evaluated the other cause of intractable anemia. The results were as follows; the Coombs' test was positive. The antibody identification test using mother's serum revealed anti-Mi^a antibody. The patient improved with supportive treatment, but got hypoxic brain injury due to massive fetomaternal hemorrhage. At day 29, the infant was doing well and was discharged. We report a case of neonatal isoimmune hemolytic disease due to anti-Mi^a with massive fetomaternal hemorrhage with a brief review of the related literatures.

Key Words : Hemolytic disease of the newborn, Miltenberger, Anemia

신생아 동종면역성 용혈성질환은 산모에게 결여된 항원을 가진 태아의 적혈구가 임신 중에 태반을 통해 모체의 순환계에 들어가 항체 생성을 유도하고, 이때 생성된 불완전한 항체가 다시 태반을 통해 태아 후기 또는 신생아기에 태아의 순환계로 건너가 신생아 적혈구 세포막에 부착되어 용혈을 야기하는 질환이다. 황달과 빈혈이 주된 임상 소견이며, 심하면 태아 수종 등의 임상증상을 나타낸다. 발생 빈도를 보면 ABO와 RhD 부적합에 의한 것이 98%로 대부분을 차지하고, 기타 혈액형의 부적합에 의한 것은 2%

에 불과한 것으로 알려져 있었으나,^{1,2} Rh IgG 면역예방이 D항원 음성인 산모에게 시행됨에 따라 RhD 부적합에 의한 빈도가 매우 낮아졌고,³ 이에 상대적으로 기타 혈액형의 부적합에 의한 신생아용혈성질환의 중요성이 강조되고 있다.

1941년 Levin 등⁴이 hr'(c)인자에 의한 신생아용혈성질환을 처음 보고한 이래, 지금까지 Rh-Hr, Duffy, Kidd, Kell, MNS, Lutheran, Diego 계열 항체가 보고되었으며, 국내에서도 1981년 Kim 등⁵에 의해 항-E항체에 의한 신생아용혈성질환이 보고된 이래 지금까지 증례보고가 계속되고 있다. 그 중 항Mi^a항체에 의한 신생아용혈성 질환은 2004년 Lee 등⁶에 의해 처음 국내에서 보고된 바 있다. 저자들은 최근 본 병원에서 출생 직후 심정지와 무호흡을 주소로 내원, 대량의 태아-모체간 출혈에 의한 중증 빈혈로

접수 : 2013년 9월 6일, 수정 : 2013년 9월 26일

승인 : 2013년 10월 11일

주관책임자 : 유주희, 503-715, 광주광역시 남구 양림로 37

광주기독병원 소아청소년과

Tel : 062)650-5045, Fax : 062)650-5040

E-mail : youjuhee@daum.net

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

치료한 환아에서 지속되는 빈혈로 인해 진단된 항Mi^a항체에 의한 신생아 용혈성 질환 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아: 김 OO 아기, 여자, 생후 1일

주소: 출생 직후 나타난 심정지와 무호흡

가족력: 첫 번째 아이였으며, 산모는 이전에 유산이나 수혈받은 적이 없었다.

현병력: 환아는 B형 RhD 양성 산모의 첫 번째 아기로, 자궁내 심장박동이 느려져 타 병원에서 임신 37주 5일에 체중 2.71 kg에 제왕절개로 분만된 여아이다. 출생 직후 심정지와 무호흡을 보여 심폐소생술 시행 후 기관삽관한 상태로 본원으로 전원되었으며 Apgar 점수는 1분에 0점, 5분에 6점이었다.

이학적 소견: 입원 당시 체온은 36.7℃, 맥박은 64회/분, 자발호흡이 없어 기관삽관한 상태였으며, 산소포화도는 35%, 혈압은 측정되지 않았다. 전반적인 신체움직임은 없었으며, 전신적인 청색증이 관찰되었다. 산류나 두혈종은 관찰되지 않았으며, 간과 비장은 만져지지 않았고, 전신에 출혈소견은 보이지 않았다.

검사소견: 입원 당시 말초혈액의 혈색소치는 3.1 g/dL, 백혈구수 52,300/ μ L, 혈소판수는 173,000/ μ L이었으며, 적혈구 형태는 중등도의 anisocytosis와 poikilocytosis를 보였으며, 유핵 적혈구가 백혈구 100개당 18개 정도 관찰되었으며, 망상적혈구수는 11.0%였다. 3일째 시행한 Kleihauer-Betke test상 모체 혈액에서 Hgb F 7%를 보

여, Mollison의 계산법(fetal cells/maternal cells \times 2400)에 의해 180 mL 정도의 태아-모체간 대량 출혈을 추측할 수 있었으며, 직접쿰스검사는 음성이었다. 35 mL의 수혈 후에도 지속되는 빈혈(Hgb 7.9 g/dL)보여, 재검한 직접쿰스검사서 양성으로 전환되었다. 엄마의 혈액형은 B형 RhD양성이며, 환아의 혈액형은 O형 RhD양성으로, ABO 및 Rh 부적합에 의한 용혈성 빈혈은 배제할 수 있었으며, 항체동정검사(Ab identification test)를 실시하였고, 모체 혈청에서 anti-Mi^a와 반응하는 항체의 증가를 확인하여 항 Mi^a항체로 인한 신생아 동종면역성 용혈성 빈혈을 진단할 수 있었으며, 환아의 혈청은 적절한 혈구가 없어 검사를 시행하지 못하였다. 입원 중 주요 말초혈액 검사는 Table 1과 같으며 3일째 혈소판수치가 감소한 것은 과중성 혈액응고장애와 패혈증으로 인한 감염으로 인해 유발된 것으로 추측하였다.

치료 및 경과: 환아는 전원 당시 움직임이 없었고, 맥박이 64회/분으로 감소되어 심장마사지를 포함한 심폐소생술을 시행하였다. 그 후 인공호흡기 치료를 시작하였으며, 흉부 방사선소견상 우측 폐 기흉 소견이 보여(Fig. 1) 흉관을 삽입하였다. 입원시 시행한 혈액검사상에서 Hgb 3.1 g/dL로 감소되어 있으며, 혈압이 측정되지 않아 적혈구 수혈 및 수액과 Dopamine을 정주하였다. 이 후 혈압이 46/28 mmHg으로 안정되는 모습을 보였고, Hgb 10.7 g/dL로 상승되었다. 입원 3일째 호흡상태 호전되어 발관하였으며 전반적인 움직임도 호전되었다. 입원 4일째 1분 이내의 양치질을 까딱거리는 양상의 경련보여 phenobarbital 투여로 조절하였으며 폐기흉도 호전되어 흉관을 제거하였다. 입원 6일째 다시 시행한 혈액검사상 혈색소 수치가 7.9 g/dL로

Table 1. Laboratory Findings during Hospitalization

Hospital Day	Hgb (g/dL)	WBC (/ μ L)	Platelet (/ μ L)	Reticulocyte (%)	IRF (%)	SB (T/D) (mg/ μ L)	Coombs' test
1	3.1	52,300	173,000	11.0	52.2	0.5/0.3	Negative
3	10.7	11,800	61,000	4.2	46.7	5.2/0.4	
6	7.9	7,700	53,000	10.9	24.0	6.9/0.5	Positive
7	16.7	9,200	71,000	19.1	52.1	13.0/	
11	12.9	6,100	286,000	2.5	15.7	3.4/0.9	
17	10.3	10,500	278,000			1.1/	Positive
29	8.8	6,000	469,000	2.0	16.3	0.2/0.1	Weakly, positive

Abbreviations: IRF, Immature Reticulocyte Fraction; SB (T/D), Serum Bilirubin (Total/Direct).

감소되는 소견보여 채수혈을 시행하였으며, 직접 콤스검사에서 양성소견보여 항체동정검사 시행하였으며 자가면역성 용혈성 질환을 배제할 수 없어 prednisolone을 경구로 3주간 투여하였다. 이후 전반적인 몸의 움직임 활발해지며, 모로반사 양호하고, 파악반사, 흡철반사가 관찰되었다. 뇌 초음파상에서 지속적인 뇌실질의 음영증가소견이 보여 입원 22일째, 뇌MRI를 실시하였으며, 심한 저산소 허혈성 뇌손상에 의한 뇌연화증소견이 보였다(Fig. 2). 이는 1997년



Fig. 1. Chest radiograph showed a pneumothorax in the right lung at 1 day after birth.

Giacoia⁷가 태아-모체간 출혈로 인해 심한 빈혈(Hgb<5 g/dL)이 보이면, 생존아의 대부분에서 뇌손상이 발생했다는 연구결과에도 부합하였다. 입원 24일째, 환아는 전신 상태가 양호하고, 시행한 혈액검사상 혈색소 수치 8.9 g/dL, 적혈구 용적 27.1%로 회복되었고, 상지에 경직이 관찰되어 재활의학과에서 Bobath치료를 시행하였다. 환아 입원 29일째 시행한 혈액검사상에서 혈색소 수치가 8.8 g/dL를 보이며 수유량이 정상적으로 늘어 퇴원하였으며, 생후 2개월째 외래에서 시행한 혈액검사에서 직접 콤스검사가 음전인 것을 확인하였다. 환아 연령 15개월시 시행한 발달검사(Bayley test)상 인지능력에서 11개월, 미세운동 11개월, 조대운동 15개월로 4개월 정도의 발달지연이 있는 것으로 판단되었으며, 환아 현재 3세로 물리치료는 중요한 상태이며 혼자 보행가능하며 우측 수지의 관절운동에 제한이 관찰되고 있다.

고 찰

적혈구 표면에는 ABO형 이외에도 수많은 항원이 존재하며 현재까지 약 250개 이상의 혈액형항원들이 발견되었다.⁸ 그 중 ABO 혈액형은 혈청에 A형은 항-B항체를, B형은 항-A항체를 가지고 있으며, O형은 항-A, B항체를 가지고 있어 이에 대한 예측이 가능하여, ABO혈액형의 항체

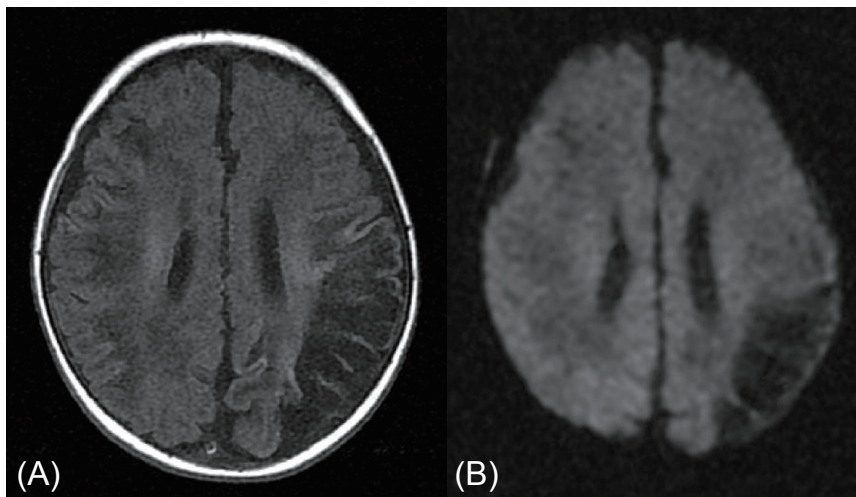


Fig. 2. MRI scan of brain demonstrates diffuse low signal intensities on both fronto-parieto-temporal lobes (Right<Left) in T1 weighted image (A) and Diffusion weighted image (B).

를 규칙 항체 혹은 예기 항체라고 부르며 ABO 및 일부 P 혈액형 항체 이외의 대부분의 혈액형군에서는 검사 전에는 혈청내에 어떤 항원에 대한 항체가 존재할 것인지 예측할 수 없어 비예기항체 혹은 불규칙 항체라고 부른다.⁹ 예기항체는 자신이 갖고 있지 않은 항원에 대하여 자연적 또는 규칙적으로 갖게 되는 항체인데 반해, 비예기항체의 대부분은 면역항체로 수혈이나 임신 등으로 인해 자신이 가지지 않은 항원에 노출되면서 생긴다.¹⁰ 비예기항체의 빈도는 외국의 경우 0.3-2%^{11, 12}로 알려져 있으며, 최근 국내 보고에 따르면 1.2%로 보고되고 있다.¹³ 대체적으로 서양인에 비해 대만, 일본 등 동양인에서는 더 낮은 빈도로 보고된다. 2005년 Sung 등¹³이 보고한 바에 따르면 2001년 3월부터 2003년 9월 사이 한 병원에서 비예기항체 선별검사가 의뢰된 17,664명 대상의 연구에서 214명(1.2%)에서 비예기항체가 검출되었으며, 이중 항-E (25.5%), 항-Lea (9.44%), 항-Dia(8.3%), 항-E,c (7.22%) 순으로 동정되었다.

Mi^a항원형은 MNS 혈액형군에 속하는 저빈도 혈액형아군으로 알려져 있으며, 1966년 Cleghorn 등¹⁴에 의해 처음 4개의 적혈구 항원이 동정되어, Verweyst (Vw), Miltenberger (Mi^a), Murrell (Mur)과 Hill (Hil)로 구분되었다. 이때 모든 항원이 항혈청 Mi^a (Miltenberger serum)에 반응하는 특징을 보였으며, 이후 7개 항원형이 추가되어 11개의 항원형으로 다시 나뉘며(I-XI), 이 중 Mi I, II, III, IV, VI, X 항원형은 anti-Mi^a를 포함하는 사람의 혈청에 의해 응집되며, 대부분의 anti-Mi^a 양성 레는 III형(Mur)에 속한다.¹⁵ 동남아시아인들에서는 상대적으로 높은 빈도로 태국 9.72%, 대만 7.3%, 그리고 홍콩 6.28%로 보고하고 있으며,¹⁶⁻¹⁸ 백인과 흑인에서는 0.1% 미만이라고 알려져 있다. 국내에서는 2005년 Sung 등¹³에 의해 처음 조사되었으며, 비예기항체선별검사를 진행하는 중 검사항목에 Mi^a항원을 추가해서 실시하여 2003년 4월부터 9월까지 총 6,345명을 대상으로 실시하여, 이 중 3명에서 Anti-Mi^a가 검출되어 검출률은 0.047%였으며, 각각 수혈력이 없는 16세 남자 모상건막하 혈종환자와 임신력이 있는 얼굴 기형을 가진 42세 여자, 그리고 수혈 후 항체가 양성으로 전환된 42세 비인두중양 남자환자였다. 그 동안의 국외 보고에서, 용

혈성 수혈 부작용 5례와 신생아 용혈성 질환 4례가 보고되어 임상적으로 의의가 있는 항체로 받아들여지고 있으며,¹³ 대만에서는 1990년 중국인 환자의 비예기항체 선별검사시 Mi^a표현형의 적혈구 항원을 반드시 포함시킬 것을 제안하였다.¹⁷ 국내의 임상 증례로는 2004년 Lee 등⁶이 생후 첫날에 발생한 황달, 빈혈(혈색소치 11.3 g/dL)을 주소로 적혈구 수혈, 면역글로불린 정주요법과 광선치료를 시행한 anti-Mi^a에 의한 신생아 용혈성 질환을 최초로 보고하였다.

임상 증상은 Mi^a항체로 인해 신생아 용혈성 질환이 발생할 수 있으며, 생후 24시간 이내에 발생한 황달이 증가되며, 또한 빈혈, 간비장비대를 보일 수 있다. 또한 수혈시 급성 또는 지연성 용혈성 수혈 부작용을 일으킬 수 있다.

진단은 말초혈액검사에서 빈혈, 망상 적혈구의 증가, 간접형 빌리루빈의 상승을 보이며 직접 콧스검사는 양성이다. ABO나 Rh(D) 부적합의 증거는 없으며, 모체의 혈청에서 비예기항체인 Anti-Mi^a의 증가 또는 신생아의 적혈구에 부착된 Anti-Mi^a항체를 증명함으로써 확진할 수 있다.¹⁹ 본 증례의 경우 생후 첫날 콧스검사상 음성 소견이 보였는데, 이는 일반적으로 약한 항원-항체 반응 또는 항체가 붙은 적혈구가 모두 혈관내 용혈을 일으킨 때문으로 설명되고 있으며, 본 환자의 경우 6일째 반복 시행한 검사에서는 양성으로 전환되었다.

치료는 신속히 진단하여 수혈 및 광선치료, 교환수혈을 통해 핵황달을 예방해야 할 것이며, 대만에서 보고된 예에서 생후 3일째, 혈청빌리루빈수치가 20.1 mg/dL까지 상승하여, 한 차례 교환수혈이 시행되어 호전된 예가 있었다.¹⁷ 이환된 환아는 출생 8-12주가 될 때까지 10-14일 간격으로 혈색소 수치를 검사해보아야 한다.¹

예방으로는 임신부에 대한 산전 검사시 혈액형 검사와 혈청내 항체 검색이 필요하지만, 비예기항체는 항원성이 낮아 모든 산모를 대상으로 하기보다는 산전 진찰시 과거 수혈력, 임신력 혹은 신생아 용혈성 질환의 병력이 있는 임신부를 대상으로 항체 선별검사를 실시하여 감작된 경우 연속적 항체검사 및 non-stress test를 실시한다. 이때 양수의 빌리루빈을 측정하면서 추적 관찰하고, 필요시 혈장교환술, immunoglobulin투여, 자궁내 제대를 통한 수혈

및 33-34주에 조기 유도분만을 시키기도 한다.²⁰ 본 환자의 경우도 산모의 차후 임신 계획시 산전 검사가 필요할 것으로 생각된다.

본 저자들은 Anti-Mia에 의해 발생한 동종 면역성 용혈성 질환에서 대량의 태아-모체간 출혈이 동반된 환아를 경험하였으며, 이는 매우 드문 증례라 할 수 있을 것이며, 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. W.B.Saunders Co, 2003:56-85.
- Janet MR. Rennie & Robertson's Textbook of neonatology. 5th ed. Churchill Livingstone ELSEVIER, 2012:761-3.
- Moncharmont P, Dupraz FJ, Vignal M, Rigal D, Meyer F, Debeaux P. Haemolytic disease of the newborn infant. long term efficiency of the screening and the prevention of alloimmunization in the mother: thirty years of experience. Arch Gynecol Obstet 1991;248:175-80.
- Levine P, Katzin EM, Bernham L. Isoimmunization in pregnancy, its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. JAMA 1941;116:825-7.
- Kim WB, Yoo KS, Lee DH, Kang DY, Shin SM, Lee SJ. A case of hemolytic disease of newborn due to anti-E. Korean J Hematol 1981;16:39-42.
- Lee SE, Kim J, Yoon MS, Song EY, Han KS. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Mia antibody. Korean J Blood Transfus 2004;15:231-5.
- Giacioia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. Obstet Gynecol Surv 1997;52:372-80.
- Daniels GL, Moulds JJ, Anstee DJ, Bird GW, Brodheim E, Cartron JP, et al. ISBT working party on terminology for red cell surface antigens : São Paulo Report. Vox Sang 1993 June;65:77-80.
- Walker RH, ed. Technical manual. 10th ed. Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1990:293.
- Han KS, Park MH, Cho HI. Transfusion medicine. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2006:279-84.
- Giblett ER. Blood group alloantibodies: an assessment of some laboratory practice. Transfusion 1977;17:299-308.
- Boral LI and Nenry JB. The type and screen: a safe alternative and supplement in selected surgical procedures. Transfusion 1977;17:163-8.
- Sung NH, Jeon TY, Lee EY, Chung JS, Cho GJ, Kim HH. Prevalence and specificity of unexpected antibody using antibody screening test including Dia and Mia cells. Korean J Lab Med 2005;25:340-6.
- Cleghorn, TE. A memorandum on the Miltenberger blood groups. Vox Sang 1966;11:219-22.
- Tipett P, Reid ME, Poole J, Green CA, Daniels GL, Anstee DJ. The Miltenberger subsystem: is it obsolescent? Transfus Med Rev 1992;6:170-82.
- Chandanayingyong D, Pejrachandra S. Studies on the Miltenberger complex frequency in Thailand and family studies. Vox sang 1975;28:152-5.
- Broadberry RE, Lin M. The incidence and significance of anti-"Mia" in Taiwan. Transfusion 1994;34:349-52.
- Mak KH, Banks JA, Lubenko A, Chua KM, Torres de Jardine AL, Yan KF. A survey of the incidence of Miltenberger antibodies among Hong Kong Chinese blood donors. Transfusion 1994;34:238-41.
- Christine AG, Sherin UD. Avery's diseases of the newborn 9th ed. Elsevier, 2012:1087-92.
- Kim WB, Lee DH, Kang DY. The incidence of irregular antibodies in Korean blood donors, pregnant and multiparous women. Korean J Pathol 1982;16:243-9.

= 국 문 초 록 =

저자들은 출생 직후 발생한 무맥과 가사로 본원에 전원되어 치료한 신생아를 경험하였다. 입원당시 혈액소견은 혈색소 3.1 g/dL, 망상적혈구 11.0%였다. 산모의 혈액에서 Kleihauer-Betke 시험을 시행하여 Hgb F가 7%를 보였고, 이를 통해 180 mL가량의 대량의 태아-모체간 출혈을 확인하였다. 반복 수혈에도 빈혈은 호전보이지 않아, 빈혈의 다른 원인을 조사하였다. 콤스검사는 양성을 보였고, 산모의 혈청을 이용한 항체동정검사에서 anti-Mia항체가 검출되었다. 보존적인 치료에 호전되었으나, 대량의 태아-모체간 출혈로 저산소성 뇌손상을 입었다. 저자들은 대량의 태아-모체간 출혈이 동반된 anti-Mia에 의한 신생아 동종 면역성 용혈성 질환을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 신생아의 동종 면역성 용혈성 질환, 밀텐버거, 빈혈