

형제에서 발생한 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환

단국대학교 의과대학 제일병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²
안설희¹·이연경¹·고선영¹·신순문¹·조동희²

Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-M in 2 Male Siblings

Seol Hee Ahn, M.D.¹, Yeon Kyung Lee, M.D.¹, Sun Young Ko, M.D.¹,
Son Moon Shin, M.D.¹, and Dong Hee Cho, M.D.²

Department of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine², Cheil General Hospital &
Women's Health Care Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

Hemolytic disease of the newborn (HDN) caused by anti-M is rare and clinical manifestations are variable ranging from mild anemia and hyperbilirubinemia to hydrops fetalis and intrauterine fetal death. There were few reports of HDN caused by anti-M in Korea but no case in siblings. We experienced a case of 2 male siblings, both of whom had anti-M induced HDN and prolonged anemia persisted for over a month. We report this case with a brief review of literature. This report documents the first case of HDN caused by anti-M in siblings in Korea.

Key Words: Anti-M, Hemolytic disease of newborn, Anemia, Hyperbilirubinemia, Jaundice

신생아 동종 면역성 용혈 질환은 태반을 통과한 임산부의 항체(Ig G)가 태아 또는 신생아의 적혈구를 파괴함으로써 생기는 질환으로 신생아에서 적혈구의 용혈로 인해 생기는 주된 임상 소견은 고빌리루빈혈증에 의한 황달과 빈혈이다.^{1,2} 주로 ABO 또는 Rh(D)와 같은 주 혈액형에서 발생하나 약 5% 이하에서 Kell, Duffy, MNS, P와 같은 군소 혈액형에서도 발생할 수 있으며 군소 혈액형에 의한 신생아 용혈 질환의 증례보고가 계속 증가하고 있다.^{1,2} 생후 24-36시간 이내에 신생아 황달이 있는 경우에 항글로블린 검사가 양성이면서 Rh나 ABO 부적합의 증거가 없고,

임산부가 자가 면역 질환이 없는 경우 일단 의심해 보아야 한다.

Jung 등³의 보고에 의하면 1981년부터 1998년까지 국내에 보고된 군소 혈액형에 의한 신생아 용혈성 질환은 41례로, 이중 항-M에 의한 경우는 2례였다. 41례중 8 증례에서 형제(자매, 남매)간에 발생하였으나 항-M 항체에 의한 경우는 없었다. 이후에도 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환의 국내 증례 보고는 있었으나 형제에서 발생한 보고는 없었다. 저자들은 형제에서 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환과 이로 인한 지연성 빈혈을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 24 July 2015

Revised: 23 September 2015

Accepted: 25 September 2015

Correspondence to: Yeon Kyung Lee, M.D.

Department of Pediatrics Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, 17, Seoae-ro 1-gil, Jung-gu, Seoul 04619, Korea

Tel: +82-2-2000-7771, Fax: +82-2-2000-7778

E-mail: ykleeped@hanmail.net

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

본 론

증례 1

환자: 박○○아기(본 형제 증례의 둘째 남자)

주소: 생후 26 시간 쯤 발생한 황달

분만력 및 가족력: 산모의 임신력은 2-1-0-1 이었고 환아는 재태연령 38주 1일에, 출생 체중 3,290 g으로, 자연

분만으로 출생하였으며 Apgar 점수는 1분 9점, 5분 9점이었다. 산모의 혈액형은 B형, Rh(D) 음성으로 인간 항D 글로블린(RhoGAM)을 31주에 투여 받았으며 불규칙 항체 양성으로 항-M 항체가 검출되었다. 산모는 유산이나 수혈 받은 과거력은 없었으며, 첫째 아기는 본 증례 2로 생후 36시간째 발생한 황달과 빈혈로 치료 받은 과거력이 있었다.

현병력: 환아의 형(증례 2)이 신생아기에 황달과 빈혈로 치료 받은 과거력이 있어 집중 관찰하였고 환아는 생후 26시간째 육안적으로 황달이 관찰되어 총빌리루빈 11.6 mg/dL로 광선치료 시작하였다. 생후 48시간째 총빌리루빈 18.4 mg/dL로 증가하여 신생아 집중치료실에 입원하였다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액의 혈색소치는 15.1 g/dL, 적혈구용적률 42.8%, 백혈구는 16,110/ μ L, 혈소판은 332,000/ μ L이었으며 망상적혈구는 7.7%, 총 빌리루빈은 18.4 mg/dL이었다. 적혈구 형태는 중등도의 anisocytosis와 poikilocytosis를 보였다. 혈색소 및 빌리루빈의 변화는 Fig. 1, 2와 같다.

혈청학적 소견: 환아의 혈액형은 AB형, Rh(D) 음성, M+N+이었으며 산모는 B형, Rh(D) 음성, M-N+으로 산전에 시행한 불규칙항체 검사에서 항-M 항체 양성이었다. 직접 항글로블린검사는 음성이었고, 간접 항글로블린검사는 양성이었다. 불규칙항체 동정 검사를 시행하였고 환아의 혈청에서도 항-M항체가 검출되었다(Table 1).

치료 및 임상 경과: 환아는 생후 26시간째 황달로 광선 치료를 시행하였으며 생후 48시간째 증상 악화되어 신생아 집중치료실에 입원하였다. 적극적인 광선 치료를 시행 후 점차 총 빌리루빈의 감소를 보여 교환수혈은 시행하지 않

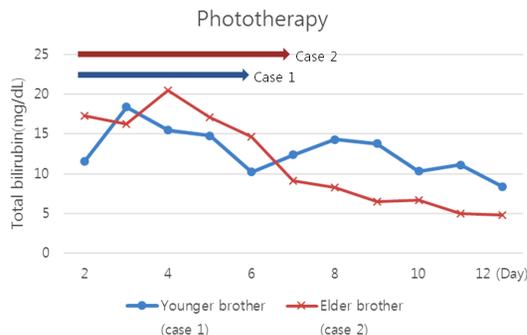


Fig. 1. Total bilirubin changes in case 1 and case 2.

았다(Fig. 1). 그러나 생후 18일째부터 혈색소 8.4 g/dL로 감소되어 경구 스테로이드(prednisolone, 1 mg/kg, bid) 치료 시작하였고, 스테로이드 치료 후 추가적인 혈색소의 감소는 없어 수혈은 하지 않았으며 생후 25일째 퇴원하였다. 외래 추적 검사시 혈색소는 생후 38일째 9.8 g/dL, 생후 68일째 11.2 g/dL로 증가하였다. 스테로이드는 2개월 동안 사용하였으며 감량 후 투약 중지하였다(Fig. 2). 선천성 대사이상 검사, 뇌 초음파검사 및 청성 뇌간 반응검사 모두 정상이었다. 환아는 현재 별다른 문제 없이 건강하게 잘 자라고 있다.

증례 2.

환자: 박○○아기(본 형제 증례의 첫째 남아)

주소: 생후 36 시간째 발생한 황달

본만력 및 가족력: 산모의 임신력은 1-0-0-0 이었고 환아는 재태연령 35주 3일에, 출생 체중 2,990 g으로, 자연 분만으로 출생하였으며 Apgar 점수는 1분 8점, 5분 9점이었다. 산모는 B형, Rh(D) 음성으로 인간 항D 글로블린(RhoGAM)을 31주에 투여 받았으며 유산이나 수혈 받은 과거력은 없었다.

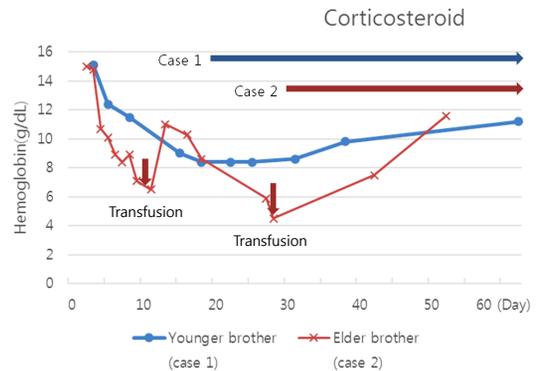


Fig. 2. Hemoglobin changes in case 1 and case 2.

Table 1. Blood Types of the Family

ABO	Rh				MNS		Anti-M	
	D	C	E	c	e	M		N
Case 1	AB	-	-	-	+	+	+	+
Case 2	O	-	-	-	+	+	+	+
Mother	B	-	-	-	+	+	-	+
Father	A	+	+	-	+	+	+	-

현병력: 생후 36 시간째 육안적으로 황달이 관찰되었고 총 빌리루빈 17.3 mg/dL로 광선치료 시작하였고 생후 72 시간째 총 빌리루빈 20.5 mg/dL로 증가하여 신생아 집중 치료실에 입원하였다.

이학적 소견: 입원 당시 체온은 37.0°C, 맥박수는 146회/분, 호흡수는 48회/분이었고, 전반적인 신체의 운동이나 수유는 양호하였다. 산류나 두혈중은 관찰되지 않았으며, 간과 비장은 만져지지 않았고 부종 및 출혈 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액의 혈색소는 11.6 g/dL, 적혈구용적률 33.0%, 백혈구는 6,550/uL, 혈소판은 278,000/uL이었으며 망상적혈구는 9.2%, 총 빌리루빈은 20.5 mg/dL이었다. 적혈구 형태는 중등도의 anisocytosis와 poikilocytosis를 보였다. 혈색소 및 빌리루빈의 변화는 Fig. 1, 2와 같다.

혈청학적 소견: 환아의 혈액형은 O형, Rh(D) 음성으로 직접 항글로불린 검사는 음성이었고, 간접 항글로불린 검사는 양성이었다. 환아의 MNS 혈액형 항원에 대한 검사는 신생아 시기에 시행하지 않았으며 이후 환아 동생(증례 1)에 대한 검사가 진행되는 동안 시행하였다(Table 1).

치료 및 임상 경과: 교환수혈 준비와 함께 적극적인 광선 치료를 시행하였으며, 광선치료 수 시간 후부터 빌리루빈이 감소하여 교환수혈 없이 황달은 치료되었다(Fig. 1). 그러나 4일째부터 혈색소 감소하였고, 11일째 혈색소 6.5 g/dL로 심한 빈혈을 보여 빈혈 교정을 위해 수혈을 1회 시행하였고 13일째 혈색소 11.0 g/dL로 증가되었고 이후 합병증 없이 21일째 퇴원하였다. 그러나 퇴원 후 지속되는 용혈로 인해 빈혈이 지속되어 생후 27일째 혈색소 5.9 g/dL로 외부 병원에 입원하여 2회의 수혈과 스테로이드(prednisolone, 1 mg/kg, bid, 2개월 사용) 치료 후 혈색소 11.6 g/dL로 증가하였다(Fig. 2). 환아는 현재 별다른 문제 없이 건강하게 잘 자라고 있다.

고 찰

신생아 황달은 신생아기에 흔히 보는 질환으로 대부분 예후가 좋지만 생후 첫 24-36시간 이내 발생된다면 대부

분 병적인 경우이며 ABO 부적합, Rh(D) 부적합, 패혈증이 흔한 원인이다. 신생아 동종 면역성 용혈 질환은 산모의 적혈구 항원 중에서 특정 항원이 결여되어 있는 경우, 수혈 또는 태아의 적혈구 항원이 과거 분만 과정이나 유산으로 인해서 산모의 동종 면역성 감각으로 인해 항체가 형성되고 이 항체(Ig G) 중 일부가 태반을 통과하여 태아 또는 신생아의 적혈구의 항원에 부착하여 용혈을 일으킴으로써 생기는 질환으로 빈혈과 황달이 주된 임상 소견이며, 심하면 태아 수종과 태아 사망도 일으킬 수 있다.^{2,4} 주로 ABO 또는 Rh(D)와 같은 주 혈액형에서 발생하나 Kell, Duffy, MNS, P 등의 같은 군소 혈액형에서도 발생할 수 있다. 군소 혈액형에 의한 부적합증의 발생 빈도가 낮은 이유는 ABO 및 D 항원 이외의 적혈구 항원들은 항원성이 낮아 항체를 생성하는 능력이 낮기 때문이다.^{1,2} Rh(D) 부적합에 의한 경우는 항 D 면역글로불린의 예방적 사용으로 발생 빈도가 매우 감소하였고,⁵ 군소 혈액형에 의한 경우의 빈도는 5% 이하로 낮으나 군소 혈액형에 의한 신생아 용혈 질환의 증례 보고가 계속 증가하고 있다.

적혈구의 혈액형 중 MNS system은 1927년 Landsteiner와 Levine^{6,7}에 의해 처음 밝혀졌으며, 1933년 Wolff와 Johnson⁸에 의해 항-M 항체가 처음 보고되었다. 항-M 항체는 MNS 혈액형군 중에서 비교적 흔하게 검출되는 불규칙항체로, 대부분은 적혈구에 의한 감각 없이 자연적으로 발생한다. Ig M계통의 항체는 ABO 혈액형 검사 시 ABO 불일치를 보일 뿐, 다른 임상적 중요성은 없는 것으로 간주되나, Ig G계통의 항체들은 드물게 용혈성 수혈부작용이나 신생아 용혈성 질환을 유발시키기도 한다.^{9,10} 1951년 Bromchil¹¹에 의해 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환이 처음 보고되었고, 이후 증례보고가 계속 증가하고 있다. 형제에서 발생한 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 국외에서의 보고는 있으나^{12,13} 국내 증례 보고는 없었다.

임상 증상은 용혈의 정도에 따라 다르나 경미한 빈혈 및 황달에서부터 태아수종, 태아 사망까지 다양하게 나타나며 용혈성 수혈 부작용을 일으킬 수 있다. 용혈에 대한 조혈계의 보상 능력이 감당하지 못할 때 빈혈이 지속되며, 항-M 항체는 용혈을 일으킬 뿐만 아니라 적혈구 전구세포의 증식을 억제하여 지연성 빈혈을 유발하기도 한다.¹²⁻¹⁶

1995년 Jung 등³의 연구에 의하면 군소 혈액형에 의한 국내에서 발생한 신생아 용혈성 질환의 41례중 38례는 출생 후 초기에 신생아 황달이 발생하여 진단되었고 3례는 생후 10일, 21일, 2.5개월에 심한 빈혈로 인해 진단되었다. 본 증례에서도 형제 모두 출생 후 초기 신생아 황달이 있었으며 1개월 이상 지속되는 빈혈을 보여 수혈과 경구 스테로이드 치료를 하였다.

진단은 생후 24-36시간 이내 황달과 빈혈을 보이며, ABO나 Rh(D) 부적합의 증거가 없을 경우 군소 혈액형에 대한 항원 검사를 시행하고 산모의 혈청에서 항-M 항체나 신생아 적혈구내에 부착된 항체를 증명함으로써 확진 할 수 있다. 또한 산모의 불규칙항체가 양성이거나 이전에 출생한 형제에서 신생아 용혈성 질환의 과거력이 있는 경우 주의 깊게 관찰하여 조기 진단하는 것이 필요하다.

치료는 출생 후 초기 발견하여 광선치료 및 교환수혈을 시행하여 핵황달을 예방해야 하며 교환 수혈 시에는 존재하는 항체에 대한 항원이 없는 혈액을 사용한다. 최근에는 정맥 면역 글로블린을 사용되고 있으며, 정맥 면역 글로블린의 사용으로 교환 수혈의 빈도를 줄일 수 있다.^{2, 16} 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 후에 지연성 빈혈이 발생할 수 있으며, 교환수혈을 하지 않고 정맥 면역 글로블린과 광선치료를 한 경우에 더 많이 발생할 수 있다.¹⁵ 여러 증례 보고^{12-15, 17, 18}에서 군소 혈액형에 의한 신생아 용혈성 질환 발생 후 1개월 이상 지속되는 빈혈 치료로 스테로이드가 사용되었는데, 스테로이드의 작용 기전은 명확하지 않으며 이에 대한 연구가 필요하다. 이환된 환아는 지연성 빈혈이 없는지 지속적인 관찰이 필요하며 출생 8-12주가 될 때까지 7-14일 간격으로 혈색소 수치를 검사해보아야 한다.²

산전관리로는 임신부에 대한 혈액형 검사와 불규칙항체 선별 검사가 필요하며 무엇보다 군소 혈액형에서도 신생아 용혈성 질환이 발생할 수 있음을 인식하고 과거 임신력 및 수혈력, 신생아 용혈성 질환의 병력을 꼼꼼히 확인하는 것이 중요하다. 그리고 불규칙항체가 양성이거나 이전의 산과력에서 신생아 용혈성 질환을 의심할 수 있는 병력이 있는 경우에는 향후 산모가 임신한 경우 신생아 용혈성 질환이 재발될 수 있기 때문에 정밀한 추적검사가 필요하다.

결론적으로 생후 24-36시간 이내 신생아 황달이 있는

경우, 항글로블린 검사가 양성이면서 Rh(D)나 ABO 부적합의 증거가 없는 경우에는 군소 혈액형 부적합증에 의한 용혈성 질환을 고려해야 한다. 또한 산모의 불규칙항체 양성여부 확인 및 형제에서 신생아 용혈성 질환을 의심할 만한 병력이 있는지 확인해야 하며 형제간의 처음 증례에서 군소 혈액형에 의한 신생아 동종 면역성 질환을 파악하여 다음 임신과 출산에서는 조기 발견하여 치료하는 것이 중요하다.

References

- 1) Kilegman RM, Stanton B, Behrma R, St. Geme J, Schor NF. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Canada: Elsevier; 2015. p883-6.
- 2) Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. W.B. Saunders Co; 2008. p67-93.
- 3) Jung JH, Koo GD, Bae CW, Choi YM. Neonatal hemolytic disease due to minor blood group isoimmunization; analysis of reported cases in Korea. J Korean Pediatr Soc 1999;42: 844-51.
- 4) Bae CW, Choi YM, Ahn CI. Clinico-hematologic observation of neonatal hemolytic disease due to minor blood group isoimmunization. J Korean Pediatr Soc 1987;30:504-10.
- 5) 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.
- 6) Landsteiner K, Levine P. A new agglutinable factor differentiating individual human blood groups. Proc Soc Exp Biol Med 1927;24:600.
- 7) Landsteiner K, Levine P. Further observation on individual difference of human blood. Proc Soc Exp Biol Med 1927;24: 941-5.
- 8) Wolff E, Johnson B. Studien uber die untergruppen A1 and A2 mit besonderer berucksichtigung der paternitatuntersuchungen. Dtsch Ztschr Gerichtl Med 1933;22:65-85.
- 9) Thompson DJ, Stults DZ, Daniel SJ. Anti-M antibody in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1989;44:637-41.
- 10) Giblett ER. Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Clin Obstet Gynecol 1964;7:1044.
- 11) Bomchil G. Isoimmunization por el antigen M. Neuva cause de enfermedad hemolytic neonatal. Hematologia Hemoterapia 1951;3:104.

- 12) Ishida A, Ohto H, Yasuda H, Negishi Y, Tsuki H, Arakawa T, et al. S. Anti-M antibody induced prolonged anemia following hemolytic disease of the newborn due to erythropoietic suppression. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:375-7
- 13) Wikman A, Edner A, Gryfelt G, Jonsson B, Henter JI. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization. *Transfusion* 2007;47:911-7.
- 14) Hinchliffe RF, Nolan B, Voara AJ, Stamps R. Neonatal pure red cell aplasia due to maternal anti-M. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:467-8.
- 15) Yasuda H, Ohto H, Nollet KE, Kawabata K, Saito S, Yagi Y, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature. *Transfus Med Rev* 2014;28:1-6.
- 16) Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Hond S. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:163-6.
- 17) Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray N, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
- 18) Arndt PA, Garratty G, Daniels G, Green CA, Wilkes AM, Hunt P, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. *Transfus Med* 2005;15:125-32.

= 국 문 초 록 =

항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 드물며 임상증상은 경미한 빈혈 및 황달에서부터 태아수종, 태아 사망을 일으키는 심한 정도까지 다양하다. 국내에서 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환은 몇 차례의 증례보고가 있었으나 형제에서 발생한 경우는 없었으며 또한 빈혈이 지속되는 경우도 없었다. 이에 저자들은 항-M 항체에 의한 신생아 용혈성 질환과 이후 1개월 이상 지속되는 빈혈이 발생한 형제들을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 항-M 항체, 신생아 용혈성 질환, 빈혈, 고빌리루빈혈증, 황달