



급성골수백혈병 환자에서 발견된 자가 항-M 항체 증례 보고

Auto-anti-M Antibody Found in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: First Report in Korea

홍윤지¹ · 김진석¹ · 육희정² · 정유선³ · 김형석⁴ · 황상현¹ · 오흥범¹ · 고대현¹Younji Hong¹, M.D., Jin Seok Kim¹, M.T., Hee-Jeong Youk², M.D., Yousun Chung³, M.D., Hyungsuk Kim⁴, M.D., Sang-Hyun Hwang¹, M.D., Heung-Bum Oh¹, M.D., Dea-Hyun Ko¹, M.D.울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과¹, 강원대학교 의과대학 강원대학교병원 진단검사의학과², 강동성심병원 진단검사의학과³, 서울대학교병원 진단검사의학과⁴Department of Laboratory Medicine¹, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; Department of Laboratory Medicine³, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁴, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

The anti-M antibody is a naturally occurring antibody and generally active below 37°C, with optimum activity at 4°C. Since auto-anti-M antibody was first reported in 1970, twenty cases have been described. The auto-anti-M antibody could be presented with a negative direct antiglobulin test result and not be associated with anemia or adverse symptoms. Therefore, it is likely to be missed during the routine serologic procedure. Here, we report the first case of auto-anti-M antibody in Korea. A 73-year-old male with relapsed acute myeloid leukemia was admitted with general weakness and atypical pneumonia. The underlying disease created a need for frequent transfusions due to anemia and thrombocytopenia. In the pre-transfusion test, unexpected and not previously seen antibodies were identified as anti-M antibodies and confirmed. The auto-control result was positive. Antigen tests were performed for the antibody's accurate specification. Finally, it was confirmed that the patient's red blood cell phenotype had an M antigen and was reported as an auto-anti-M antibody. To our knowledge, this is the first auto-anti-M antibody case in Korea and the Asian region.

Key Words: Auto-anti-M antibody, Antigen test, Pretransfusion test

서론

MNS 혈액형군은 1927년 Landsteiner와 Levine에 의해 처음으로 발견되었으며 ABO 계열 이후 두번째로 발견된 그룹이다[1]. M 항원은 MNS 혈액형군 항원 중 가장 먼저 동정이 되었으며 가장 높은 빈도로 관찰된다[2]. MNS 혈액형군은 두개의 맞섬유전자 쌍(M/N

그리고 S/s)을 가지고 있으며 49개의 항원으로 구성되어 있다. 이중 M과 N 항원은 글리코포린 A 당단백(glycoprotein)에 부착되어 있으며 파파인(papain) 효소에 의해 파괴되기 때문에 효소처리시 항-M 항체와 양성반응을 나타내지 않는다. 항-M 항체는 주로 자연 발생적인(naturally occurring) 항체로 37°C 이하에서 반응하며 최적반응 온도는 4°C인 것으로 알려져 있다[3]. 이 항체는 용혈성수혈반응은 잘 일으키지 않는 것으로 알려져 있으나 혈액형 검사 시 ABO 불일치 또는 교차시험시 부적합을 유발하여 적합한 혈액을 제공하는데 어려움을 야기한다.

자가 항-M 항체는 매우 드물게 보고되어 왔다. 1970년에 처음 보고된 이래로 지금까지 20명의 사례만 보고되었으며 이중 아시안 권역에서 보고된 사례는 없었다[4-14]. 저자들은 급성골수백혈병으로 지속적으로 수혈을 받아온 73세 남성환자에서 발견된 자가 항-M 항체를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Corresponding author: Dae-Hyun Ko, M.D., Ph.D.<https://orcid.org/0000-0002-9781-0928>

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-4504, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: daehyuni1118@amc.seoul.kr

Received: July 4, 2022

Revision received: October 12, 2022

Accepted: November 19, 2022

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2023, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

재발한 급성골수백혈병으로 혈액종양내과에서 항암치료 중인

73세 남성환자가 지속되는 전신 쇠약증상과 흉부 컴퓨터단층촬영에서 발견된 비정형폐렴 소견으로 입원하였다. 급성골수백혈병으로 타원에서 idarubicin과 cytarabine으로 유도치료 후 재발하여 본원에서 고농도의 cytarabine (1,900 mg/day)과 mitoxantrone (11 mg/day)을 투약 중이었다. 환자는 입원 1년전 타원에서 조혈모세포이식을 받았으며 본원 입원 한달 전 COVID-19 확진 후 격리 해제되었던 과거력이 있다. 혈소판과 혈색소 수치가 회복되지 않아 2021년 3월부터 본원에서 수혈을 받아왔으며 가장 최근에 수혈받은 혈소판은 입원 4일 전이었고 적혈구는 입원 9개월 전에 마지막으로 수혈받았다.

입원 시 활력징후는 혈압은 최고/최저 114/75 mmHg, 맥박수는 90회/분, 호흡수는 16회/분이었으며 체온은 36.5°C였다. 혈액 검사에서 백혈구 4,100/ μ L (호중구 74.8%), 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 22,000/ μ L였으며 C-반응 단백질은 0.3 mg/dL이었다.

입원 후 LISS/Coombs card (Bio-Rad Laboratories, Glattbrugg, Switzerland)에 screening cell인 ID-DiaCell I 및 II (Bio-Rad Laboratories)를 사용하여 시행한 비예기항체 선별검사서에서 I에서만 2+의 양성소견이 처음으로 관찰되었다. 비예기항체 동정을 위해 상품화된 ID-DiaPanel (Bio-Rad Laboratories)을 LISS/Coombs card와 Enzyme card를 사용하여 검사한 결과 항-M 항체가 동정되었고, 자가 대조검사에서는 \pm 반응을 보였다(Table 1). 직접항글로불린검사는 1+의 반응을 보였다(IgG: 1+, IgM: 1+, IgA: 1+, C3d: 1+). 자가 혈구를 이용한 한랭자가흡착(cold autoadsorption) 후 시행한 항체 선별/동정검사는 모두 음성이었으며, 글라이신산법(Glycine-HCl)을 이용한 용출(elution) 후 시행한 항체 선별/동정검사도 모두 음성이었다. 항체 동정검사 후 M 항원 음성인 B+형 적혈구와 Tube법을 이용한 교차시험 결과 Saline에서 2+, Albumin에서 음성 그리고 AHG에서 음성이 확인되었다. 항-M 항체 이외의 항체를 확인하기 위하여 환자의 혈청에 Resolve Panel A (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey, USA)를 분주하여 동정검사를 진행한 결과 모든 동정용 혈구와 반응하였고 자가 대조도 양성 이어서 한랭 자가항체의 존재가 의심되었다(Table 2). 항-M 항체와 한랭 자가항체가 섞여 있는지 구분하기 위하여 M 항원 음성인 혈구를 이용하여 한랭흡착 검사를 하였다. 혈액은행에 보유중인 적혈구 제제 중 표현형 검사를 통해 M 항원 음성인 B+형 적혈구들을 선별하여 식염수로 3회 세척 후 해당 적혈구와 환자의 혈청을 1:1로 1 mL씩 혼합 후 4°C에서 30분간 항온하였다. 2,500 rpm에서 5분간 원심하여 상층액을 취한 뒤 흡착이 잘 되었는지 확인하기 위해 직접항글로불린검사를 시행하였다. 1회 검사 시 흡착 전보다 강한 반응을 보여 추가로 2회 흡착하였고, 총 3회 흡착을 시행 후 흡착 전과 비슷한 반응을 확인하여 Resolve Panel A를 이용한 항체 동정검사를 시행하였다. 그 결과 항-M 항체 외의 다른 항체는

Table 1. Results of the antibody identification test (ID-DiaPanel)

Cell No.	Rh-ir						Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS			Luth.		Xg	LISS/ Coombs	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	M	N	S			s	Lu ^a	Lu ^b
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	nt	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	-	-	-
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	nt	nt	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	2+	-	-
3	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	-	-
4	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	-	-
5	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	-	-
6	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	nt	nt	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	2+	-	-
7	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	-	-
8	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	±	-	-
9	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	-	-
10	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	-	-	-
11	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	-	-
Patient cells																									±		

Abbreviations: No., number; nt, not tested; Luth., Lutheran., LISS, low-ionic-strength saline.

Table 2. Results of the antibody identification test (Resolve Panel A)

Cell No.	Rh-hr										Kell			Duffy			Kidd			Xg	Lewis			MNS			P	Luth.			Result
	D	C	E	c	e	f	C ^w	V	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Xg ^a		Le ^a	Le ^b	S	s	M	N	P ₁	Lu ^a	Lu ^b	Alb.	
	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0		0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	±
1	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	-
2	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	2+
3	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	0	/	+	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	2+
4	+	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	4+
5	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	±
6	0	0	+	+	+	+	0	0	0	+	0	0	/	+	+	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	±
7	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	2+
8	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	4+
9	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	2+
10	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	±
11	+	+	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0	/	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	+	0	0	+	4+
Patient cells																															±

Abbreviations: No., number; Luth., Lutheran; Sal., saline; Alb., albumin.

확인되지 않아 기타 한랭동중항체의 가능성을 배제할 수 있었다 (Table 2). 항-M 항체가 자가항체인지 동중항체인지 확인하기 위해서는 환자의 혈구를 이용한 유전형 검사 또는 항원형 검사가 필요하다. 그러나 본 증례에서는 환자가 동중 적혈구 제제 수혈 후 9개월이 경과하였기 때문에 수혈된 RBC에 의한 M 항원형 검사 양성 반응이 나타날 가능성은 배제할 수 있을 것으로 생각되어 항원형 검사만 진행하였다. 항-M 항원형(M-screen, Diagast, Loos, France)을 이용하여 실온에서 환자의 적혈구와 직접 시험관 검사법으로 항원형 검사를 진행하였고, 그 결과 4+의 강한 반응이 나타났다 (Table 1). 이를 토대로 상기 환자의 혈청에는 한랭자가항체(unknown cold autoantibody)와 적혈구에 대한 자가 항-M 항체가 있음을 확인하였다.

입원 4일째 항체 선별검사에서는 더 강한(4+) 반응이 관찰되었다. 환자는 입원 후 3일째 혈소판 17,000/ μ L로 농축혈소판 8단위를 수혈받았다. 수혈 하루 뒤 진행한 검사에서 혈소판은 40,000/ μ L이었으며 혈색소는 7.3 g/dL로 임상적 문제는 발견되지 않아 추가적인 적혈구 수혈은 하지 않았다. 흉부 컴퓨터단층촬영에서 폐렴 병변이 호전되는 양상이 관찰되었다. 부신피질자극호르몬 검사 (ACTH stimulation test)에서 부신기능저하증이 확인되어 하이드로코티손(hydrocortisone, 20 mg/day) 치료를 시작하였다. 입원 6일째 혈소판 34,000/ μ L로 농축혈소판 8단위를 수혈받았다. 하루 뒤 진행한 검사에서 혈소판은 54,000/ μ L이었으며 혈색소는 7.7 g/dL로 입원 후 퇴원할 때까지 혈색소 수치가 7.0 g/dL 이상으로 유지되어 추가적인 적혈구 수혈은 하지 않았다. 입원 7일째 진행한 검사상 악화소견은 관찰되지 않았고 호르몬 치료로 전신쇠약 증상이 호전되어 하이드로코티손 경구약을 지참하고 퇴원하였다. 환자는 증상이 호전되어 퇴원하였으나 퇴원 전 시행한 비예기항체 선별검사에서도 음성으로 전환되지 않고 강한 양성반응(4+)을 나타내었다.

고 찰

MNS 혈액형군은 2종류의 당단백(glycoprotein)에 부착되어 있는 49개의 항원으로 이루어져 있다. 이중 M, N, S 그리고 s 항원이 가장 잘 알려져 있으며 M과 N 항원은 글리코포린 A 당단백에 결합하고 S와 s 항원은 글리코포린 B 당단백에 결합한다. M과 N은 상반되는(antithetical) 항원으로 표현형의 빈도가 다양하게 나타난다[15]. MNS 혈액형군에서 항-M 항체가 가장 높은 빈도로 관찰되고 항-N은 상대적으로 낮은 빈도로 관찰되며 국내의 보고에 따르면 항-M 항체는 7번째로 자주 발견되는 비예기항체이다[16]. 항-M 항체의 임상적 의미는 용혈성수혈반응보다는 혈액형 검사 시 ABO 불일치의 원인으로, 또는 교차시험 시 부적합의 원인으로 발견되

어 혈액은행 업무 시 문제 해결에 중요한 의미를 갖는다. 간혹 항-M 항체에 의한 신생아용혈질환(hemolytic disease of the newborn)으로 자궁내 사망이 보고된 바 있으나[17] 대부분의 경우 태아에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다[18].

자가 항-M 항체는 매우 드물게 보고되어 왔다. 첫 번째 보고는 27세 초산부에게서 발견된 것으로 이 환자의 직접항글로불린검사는 음성이었으며 용혈성 빈혈이나 한랭증상은 나타나지 않았다[4]. 그 뒤로 자가 항-M 항체에 대해 19명의 사례가 보고되었다(Table 3). 총 20명의 사례 중 정보가 제공되어 있지 않은 3명을 제외하고 모두 백인(Caucasian)이었으며 대부분이 여성이었다. 문헌보고에 따르면 M 대립유전자의 빈도는 인종 간에 유의한 차이가 없음을

알 수 있다[19]. 그럼에도 아시아 및 국내 자가 항-M 항체 보고가 적은 이유는 항원형 검사와 유전형 검사가 이루어지기 힘든 검사실이 많기 때문에 실제보다 과소평가되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 직접항글로불린검사는 첫 번째 검사에서 양성이었으나 두 번째 검사에서 음성이 보고된 사례(Case 10)를 제외하고, 보고된 15건 중 10건에서 음성이었다. 5건의 사례에서 양성반응을 나타내었으며 이 중 4건의 사례에서 다양한 임상증상을 나타내었다. 가벼운 용혈성 빈혈을 동반하여 레이노증후군(Raynaud syndrome) 및 그물울혈반(livedo reticularis)을 나타내는 사례(Case 7)와 체온 저하 시 한랭증상을 나타내는 사례(Case 9)가 보고되었으며 용혈성 빈혈을 동반하지 않지만 말단청색증(acrocyanosis, Case 10)을

Table 3. Clinical and laboratory data on previously reported auto-anti-M patients

Case	ABO/RhD type	Age/sex	Race	Clinical features	Thermal range			DAT	Anemia/hemolysis	History		Cryopathic symptoms	Ref.
					4°C	22°C	37°C			Preg.	Trans.		
1	O ⁻	27/F	Caucasian	Primigravida no HDFN	Pos.	Pos.	Pos.	Neg.	None	Yes	None	N/A	[4]
2	AB ⁻	13/F	Caucasian	Carcinoma of liver with liver transplant	Pos.	Pos.	Weak Pos.	Pos.	N/A	N/A	Yes	N/A	[5]
3	O ⁺	37/F	Caucasian	Anomaly connection b/w coronary artery and pulmonary trunk	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	N/A	Yes	Yes	N/A	[6]
4	B ⁻	51/F	Caucasian	Chronic active hepatitis	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	N/A	Yes	None	N/A	[6]
5	O ⁺	67/F	Caucasian	For cardiac catheterization	Pos.	Neg.	Neg.	N/A	N/A	Yes	None	N/A	[6]
6	A ⁺	46/F	Caucasian	For cholecystectomy	Pos.	Pos.	Neg.	Neg.	None	None	None	N/A	[10]
7	N/A	63/F	N/A	Cryopathic symptom	Pos.	Pos.	Pos.	Weak Pos.	Mild	Yes	None	Raynaud's phenomenon, Cold-induced livedo reticularis	[7]
8	N/A	25/M	Caucasian	Glomerulonephritis, Renal transplant	Pos.	Pos.	Pos.	Neg.	None	N/A	Yes	N/A	[9]
9	A ⁻	85/F	N/A	Chronic cold hemagglutinin disease	Pos.	Pos.	Pos.	Pos.	Mild	Yes	None	Hands/face turn purple with cold	[11]
10	A/NA	5/M	N/A	Infectious mononucleosis	Pos.	Pos.	Pos.	#1 Pos. #2 Neg.	None	N/A	N/A	Cold-induced acrocyanosis	[8]
11	A ⁻	57/F	Caucasian	Parathyroid adenoma Connective tissue disorder	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	None	Yes	N/A	N/A	[13]
12	AB ⁻	45/F	Caucasian	Cerebral palsy with dysplastic hip	Pos.	Pos.	Neg.	N/A	None	N/A	Yes	N/A	[13]
13	A ⁺	74/M	Caucasian	Prostatic CA s/p CVA, peptic ulcer	Pos.	Pos.	Pos.	Weak Pos.	None	N/A	N/A	Livedo reticularis	[13]
14	O ⁺	54/F	Caucasian	Squamous CA of lung with brain metastases and seizure	Pos.	Pos.	Neg.	N/A	None	Yes	N/A	N/A	[13]
15	O ⁺	27/F	Caucasian	Primigravida, endometritis	Pos.	Pos.	Neg.	Neg.	None	Yes	N/A	N/A	[13]
16	B ⁺	60/M	Caucasian	Hypertension, claudication, MI, CHF	Pos.	Neg.	Neg.	N/A	None	N/A	N/A	N/A	[13]
17	A ⁺	51/F	Caucasian	Degenerative joint disease	Pos.	Neg.	Neg.	N/A	None	Yes	Yes	N/A	[13]
18	N/A	84/F	Caucasian	Acute cholecystitis	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	None	None	None	N/A	[12]
19	N/A	82/M	Caucasian	Colectomy due to intestinal neoplasm	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.	None	N/A	None	N/A	[12]
20	O ⁻	64/M	Caucasian	Percutaneous transluminal coronary angioplasty	Pos.	Pos.	Neg.	Neg.	None	N/A	None	N/A	[14]

Abbreviations: DAT, direct antiglobulin test; N/A, not applicable; Preg., pregnancy; Trans., transfusion; HDFN, hemolytic disease of the fetus and newborn; b/w, between; CA, carcinoma; CVA, cerebrovascular accident; MI, myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; Pos., positive; Neg., negative; Ref., Reference.

나타내거나 그물물혈반(Case 13)을 나타내는 사례도 있었다. 모두 4°C에서 최적의 반응을 보였으나 일부는 37°C까지 반응성을 나타내었다. 반응 온도의 범위가 37°C까지 포함되는 7건의 사례(Case 1, 2, 7, 8, 9, 10, 13) 중 4건(Case 7, 9, 10, 13)에서 용혈성 빈혈 증상 혹은 한랭증상과 같은 다양한 임상 증상이 보고되었다. 저자들은 자가 항-M 항체에 의해 심각한 임상증상이 나타나는 경우가 드물고 수혈 전 검사를 시행하지 않는 4°C에서 최적의 반응을 나타내기 때문에 이에 대해 과소평가되었다고 말하고 있다[12]. 이와 같은 이유로 자가 항-M 항체가 처음 보고된 1970년 이후로 총 20건의 사례가 보고되었으며 이중 아시아 권역에서 발견된 사례는 없었다.

국내에서도 항-M 항체는 보고되었으나 자가 항-M 항체는 보고된 바가 없다. 본 증례에서는 국내에서 처음으로 자가 항-M 항체가 발견된 사례를 보고하고자 한다. 지금까지 자가 항-M 항체가 국내에서 발견되지 않았던 것은 이 항체가 드물게 발생하는 이유도 있겠으나, 일부의 경우는 자가 항체인지 확인하지 못하는 경우도 있을 것으로 생각된다. 기존 문헌 보고들을 보아도(Table 3) 직접항글로불린검사가 음성인 경우도 적지 않고 본 증례에서처럼 자가 항체가 동반되어 있는 경우에는 직접항글로불린검사 결과를 해석하기에도 어려움이 있다. 따라서 자가 항-M 항체를 정확하게 동정하기 위해서는 환자의 혈구를 이용한 항원형 검사 또는 유전형 검사를 통하여 환자가 M 항원을 가지고 있는지를 확인하여야 한다. 유전형 검사는 혈청학적으로 구분이 힘든 항원 다양성을 가지는 혈액형군을 구분하기 쉽다는 장점이 있다. 또한 최근에 수혈을 받아 혈청학적 검사의 결과를 신뢰할 수 없거나 약하게 발현하는 항원의 경우 유전형 검사가 도움이 될 수 있다. 그러나 유전형 검사는 비용문제뿐 아니라 DNA 집단의 다양성을 유발할 수 있는 이식력과 같은 과거력이 있는 경우 정확한 해석이 어렵다는 단점이 있다. 유전형 검사에서 발견되는 단일염기다형성이 모두 표현형을 반영하지는 않는다는 점도 유의하여야 한다[20]. 특히 본 증례와 같이 유사유전자(pseudogene)와 상동유전자(homologous gene)를 가지는 것을 특징으로 하는 MNS 혈액형군에서는 *GYP A*와 *GYP B* 유전자가 95% 이상의 서열동일성을 나타낸다[21]. 이와 같은 혈액형군에서는 유전형 검사를 통한 항원 확인에 많은 어려움이 있다. 본 증례의 환자는 적혈구 제제 수혈 후 9개월이 경과하였기 때문에 항원형 검사의 결과를 신뢰할 수 있어 유전형 검사를 진행하지 않고 해당 항원에 대한 항혈청을 이용한 검사법으로 자가 항체임을 확인하였다.

그러나 현재 국내에는 항원을 검출하기위한 충분한 종류의 항혈청시약을 확보한 기관이 많지 않다. 수혈의학 분야의 국내 외부 정도관리 평가 결과에 따르면 비예기항체 선별검사에는 총 342개 기관이 참여하였고 비예기항체 동정검사에는 137개 기관이 참여하였다. 이중 항원형 검사는 RhCcEe 항원 검사에 60개의 기관이

참여하였고, 그 외의 항원 검사에 참여한 기관은 30개가 되지 않는 것으로 확인되었다[22].

항원형 검사는 정확한 항체 동정뿐 아니라 주기적으로 수혈을 받는 환자들의 동종면역반응을 예방하는데도 중요한 역할을 할 수 있다. 겸상적혈구병(sickle cell disease) 또는 지중해빈혈(thalassemia)과 같은 비정상적 혈색소를 생성하는 환자들은 치료를 위해 주기적으로 수혈을 받아야 한다. 이런 만성 수혈 환자들의 경우 적혈구 항원에 대한 동종면역반응의 위험이 높다. 이와 같은 면역반응을 예방하기 위해 ABO/RhD 항원 이외의 항원에 대하여 환자 적혈구의 표현형을 확인하여 매칭되는 혈액을 수혈함으로써 적혈구 항원에 의한 동종면역반응의 위험을 줄일 수 있다[23]. 이와 같은 이유로 임상 검사실에서 항원형 검사를 실시할 수 있는 역량을 갖추는 것이 환자의 치료와 예후에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각하며 수혈의학 검사실에서는 이러한 환자들을 염두에 두고 미리 대비하는 자세가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들은 급성골수백혈병 환자에서 자가 항-M 항체를 발견하여 기존 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 본 증례는 자가 항-M 항체에 대한 국내 첫 보고로 항원형 검사를 통한 비예기항체의 동정을 진행하는 검사실에 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

항-M 항체는 주로 자연발생적인 항체로 37°C 이하에서 반응하며 최적반응 온도는 4°C인 것으로 알려져 있다. 자가 항-M 항체는 1970년에 처음 보고된 이래로 지금까지 20명의 사례만 보고되어 있다. 이는 자가 항-M 항체가 직접항글로불린검사상에서 대부분 음성이며 심각한 임상증상을 유발하지 않기 때문에 통상적인 검사에서 발견되기 힘들기 때문인 것으로 여겨지고 있다. 저자들은 한국에서 처음으로 발견된 자가 항-M 항체의 증례를 보고하고자 한다. 재발한 급성골수백혈병으로 항암치료를 받고 있는 73세 남성이 지속되는 전신쇠약증과 비정형폐렴 소견으로 내원하였다. 기저질환으로 인한 혈색소 감소와 혈소판 감소로 지속적으로 수혈을 받아왔다. 입원 후 수혈전검사상에서 이전에는 나타나지 않았던 비예기항체가 확인되어 동정검사를 진행하였다. 항-M 항체와 한랭항체가 확인되었고 자가 대조검사상에서 양성반응을 보였다. 정확한 동정을 위해 항혈청시약을 이용한 검사를 진행하였다. 환자의 적혈구 표현형이 M 항원을 가지는 것을 최종 확인하여 자가 항-M 항체로 보고하였다. 본 증례는 한국뿐 아니라 아시아 권역에서 최초로 확인된 자가 항-M 항체에 대한 보고이다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

- Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jørgensen 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.
- Halawani AJ, Habibullah MM, Dobie G, Alhazmi A, Bantun F, Nahari MH, et al. Frequencies of MNS blood group antigens and phenotypes in Southwestern Saudi Arabia. *Int J Gen Med* 2021;14:9315-9.
- Basu D, Basu S, Reddy M, Gupta K, Chandy M. Clinical and laboratory profile of anti-M. *Immunohematology* 2017;33:165-9.
- Fletcher JL and Zmijewski CM. The first example of auto-anti-M and its consequences in pregnancy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970; 37:586-95.
- Tegoli J, Harris JP, Nichols ME, Marsh WL, Reid ME. Autologous anti-I and anti-M following liver transplant. *Transfusion* 1970;10:133-6.
- Hysell JK, Beck ML, Gray JM. Additional examples of cold autoagglutinins with M specificity. *Transfusion* 1973;13:146-9.
- Sangster JM, Kenwright MG, Walker MP, Pembroke AC. Anti blood group-M autoantibodies with livedo reticularis, Raynaud's phenomenon, and anaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:154-7.
- Dickerman JD, Howard P, Dopp S, Staley R. Infectious mononucleosis initially seen as cold-induced acrocyanosis: association with auto-anti-M and anti-I antibodies. *Am J Dis Child* 1980;134:159-60.
- Lown JA, Barr AL, Kelly A. Auto anti-M antibody following renal transplantation. *Vox Sang* 1980;38:301-4.
- Vale DR and Harris IM. An additional example of autoanti-M. *Transfusion* 1980;20:440-2.
- Chapman J, Murphy MF, Waters AH. Chronic cold haemagglutinin disease due to an anti-M-like autoantibody. *Vox Sang* 1982;42:272-7.
- Steenssens L, Boulvin S, Van Camp B. Occasional detection of auto-anti-M antibodies in two patients. *Acta Clin Belg* 1983;38:43-8.
- Sacher RA, Abbondanzo SL, Miller DK, Womack B. Auto anti-M. Clinical and serologic findings of seven patients from one hospital and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1989;91:305-9.
- Combs MR, O'Rourke MM, Issitt PD, Telen MJ. An auto-anti-M causing hemolysis in vitro. *Transfusion* 1991;31:756-8.
- Cohn CS, Delaney M, et al. eds. Technical manual. 20th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2020.
- Ok S-J, Kim S-Y, Kim I-S, Lee E-Y, Kim H-H. Eleven years' experience with unexpected antibody screening tests including a Dia cell in transfusion candidates. *Korean J Blood Transf* 2013;24:64-70.
- 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.
- Thompson DJ, Stults DZ, Daniel SJ. Anti-M antibody in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:637-41.
- Delaney M, Harris S, Haile A, Johnsen J, Teramura G, Nelson K. Red blood cell antigen genotype analysis for 9087 Asian, Asian American, and Native American blood donors. *Transfusion* 2015;55:2369-75.
- Hillyer CD, Shaz BH, Winkler AM, Reid M. Integrating molecular technologies for red blood cell typing and compatibility testing into blood centers and transfusion services. *Transfus Med Rev* 2008;22:117-32.
- Fürst D, Tsamadou C, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Weinstock C. Next-generation sequencing technologies in blood group typing. *Transfus Med Hemother* 2020;47:4-13.
- Youk H-J, Kim JS, Yang JJ, Kim H, Ko D-H. Annual report of the Korean external quality assessment service on transfusion medicine (2021). *Lab Med Qual Assu* 2022;44:10-20.
- Muniz JG, Arnoni C, Medeiros R, Vendrame T, Cortez A, S Afonso J, et al. Antigen matching for transfusion support in Brazilian female patients with sickle cell disease to reduce RBC alloimmunization. *Transfusion* 2021;61:2458-67.