

RhD 음성/변이형 한국인 환자의 수혈전략

Transfusion Strategy of RhD-negative/variant Patients in the Korean Population

양형석^{1*} · 천세중^{2*} · 이선아³ · 권정란⁴ · 최영실³ · 김준년⁴ · 조 덕²

Hyung-Seok Yang, M.D.^{1*}, Sejong Chun, M.D.^{2*}, Sun Ah Lee, M.D.³, Jeong-Ran Kwon, Ph.D.⁴, Young-Sill Choi, Ph.D.⁴, Jun Nyun Kim, M.D.⁴, Duck Cho, M.D.²

경희대학교 의과대학 진단검사의학과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과², 대한적십자사 중앙혈액검사센터³, 질병관리본부 혈액안전감시과⁴

Department of Laboratory Medicine¹, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Central Blood Laboratory Center³, Korean Red Cross, Seoul; The Division of Human Blood Safety Surveillance⁴, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Cheongwon, Korea

The prevalence of RhD-negative individuals in the Korean population is approximately 0.15-0.30% and the supply of RhD-negative blood often faces potential shortage. Furthermore, 15-17% of serologically RhD-negative Korean individuals were revealed to be DEL variants and should be treated as RhD-positive when being considered as blood donors. This change is expected to result in a further shortage of RhD-negative blood supply, whereas surplus DEL variant blood stock is created. Therefore, it is now required to amend blood donation and supply policies, and transfusion strategies. In this review, a new transfusion strategy for patients with RhD-negative or variant blood in Korea is discussed, with particular interest in women of child-bearing age, patients with anti-D, and Asia type DEL (c.1227G > A) variants.

Key Words: RHD, DEL, Transfusion, Genotyping

서론

RhD 혈액형(이하 D로 기술함)은 ABO 혈액형 다음으로 임상적으로 중요한 혈액형이다. D 음성이나 변이형 환자가 D 항원에 노출되어 항-D 항체(이하 항-D로 기술함)가 발생하면 수태 중인 태아에게 발생하는 태아신생아용혈성질환(hemolytic disease of fetus/newborn, HDFN)이나 D 양성 혈액을 수혈 시 발생할 용혈수혈반응(hemolytic transfusion reaction) 등이 문제될 수 있다[1-3]. 따라

Corresponding author: Duck Cho

Department of Laboratory medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-2403, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: duck.cho@skku.edu

*The first two authors, H-S.Y. and S.C., contributed equally to this study.

Received: August 24, 2016

Revision received: December 15, 2016

Accepted: December 30, 2016

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

© 2017, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

서, 대부분의 국가에서는 D 음성이나 변이형 환자에게 항-D가 발생하지 않도록 예방하는 수혈정책을 실시하고 있다. 즉, D 음성이나 변이형 환자에게는 엄격히 D 음성혈액제제를 수혈하고, D 음성 산모가 D 양성태아 임신이 의심되면 임신 28주와 출산직후 Rh면역글로불린(RhIG)을 투여한다[4, 5].

약제로 공급되는 RhIG과 달리 혈액제제는 각 국가의 혈액공급 시스템에 의존하므로 헌혈자의 혈액형 분포가 혈액 공급시 고려할 주요 요소 중 하나다. D 항원의 분포는 한국인을 포함한 아시아인은 서구인과 달리 D 음성 헌혈자가 0.15-0.30%로 극히 적어 혈액공급이 원활하지 않은 경우도 있다[6-9]. 그런데, D 음성 환자가 혈청학적으로 D 음성으로 분류된 혈액을 수혈 후 항-D가 발생한 사례들이 보고되었다[10-13]. 따라서, 공급혈액원에서는 최근 RHD 유전자 검사를 실시하여 혈청학적 검사로 그간 D 음성으로 분류되었던 헌혈혈액의 약 15-17%는 DEL형을 포함한 D 변이형으로 재분류할 예정이다. 이런 변동 이후에는 D 음성 혈액제제의 재고는 기존보다 부족해질 것이고 DEL형의 재고는 상대적으로 증가될 가능성이 있다. 이러한 상황의 변화를 고려할 때 의료기관에서는 기존보다 세분화된 수혈전략이 필요할 것이므로, 본 종설에서 이를 논의하고자 한다.

RhD 음성/변이형 한국인 환자의 수혈전략

1. D 음성, D 양성 그리고 D 변이형

D 혈액형은 적혈구 표면에 D 항원이 정상적으로 발현된 D 양성, 발현되지 않은 D 음성, 그리고 양적 감소나 질적 결손이 발생하는 D 변이형으로 분류된다. D 변이형은 약-D형(과거 Du형), 부분-D형(partial D), 그리고 DEL형이 대표적이다. 일반적으로 약-D형은 D 항원의 양적 감소, 부분 D형은 양적 감소와 함께 D 항원의 항원 결정인자(epitope)의 결손이 특징이다. 따라서, 약-D형은 보다 민감한 약-D 검사(Du test)로 D 항원을 대부분 확인할 수 있지만, 부분 D형은 항-D 시약의 클론(clone)의 종류에 따라 약-D 시험을 실시해도 D 음성으로 보고될 수도 있다. 따라서, 약-D 검사를 실시할 때 클론이 다른 두 종류의 항-D시약으로 검사하는 것이 권장된다(Fig. 1 주석 참조). 한편, DEL형은 다른 D 변이형에 비해서도 극소량의 D 항원을 갖기 때문에, D 혈액형 검사와 약-D 검사로는 D 음성으로 분류되지만, 흡착-용출 시험(adsorption and elution test)이나 *RHD* 유전자 검사로는 DEL형으로 규명될 수 있다. DEL형 중에 *RHD* (c.1227G>A) 대립유전자를 가진 Asia type DEL형과 그 외 다른 대립유전자를 갖는 DEL 형으로 분류할 수 있는데, 한국인을 포함한 동양인의 대부분은 Asia type DEL형이다[7-9].

2. 동양인과 서양인 D 음성과 변이형 빈도 차이

D 음성의 빈도는 인종에 따라 다른데, 백인은 D 음성이 15%, 아프리카인은 3-7%, 한국인은 0.15%로 보고되었다(Table 1) [1, 14-20]. 한편, D 변이형 역시 인종에 따라 다르게 보고되었는데, 약-D형은 아프리카인이 1.7%, 백인이 0.3%, 한국인은 0.01%였다. DEL형은 백인과 아프리카인은 극히 드물지만 아시아인에서는 흥미롭게도 D 음성 중 약 10%에서 30%가 DEL형이다[15, 21]. 인종 간 DEL형

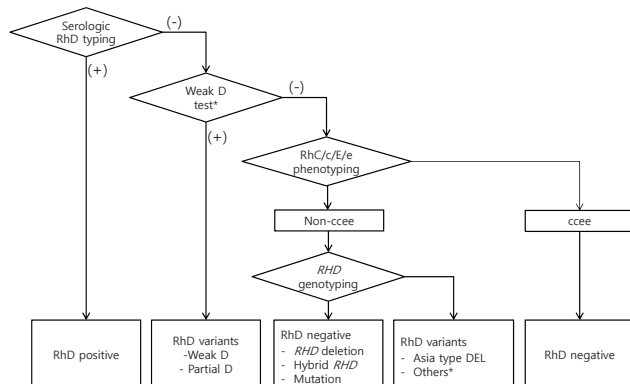


Fig. 1. Proposed laboratory algorithm for RhD typing.

*Weak D test should be performed with at least two different anti-D reagents from several different clones; *Others include weak D, partial D, and non-Asia type DEL.

의 유전형 분포 차이를 살펴보면, 동유럽 백인에서 가장 흔한 DEL형은 *RHD* (c.885G>T, M295I; weak D type 11)이지만[22], 한국인에서는 혈청학적으로 D 음성으로 분류된 헌혈자 중 15-17%가 DEL형이며, 이 중 90% 가량은 Asia type DEL형이었다[7, 23].

3. 의료기관 D 음성과 Asia type DEL형을 포함한 변이형 검사전략

의료기관에서 혈청학적 RhD 검사로 D 음성이 의심되면, 클론이 다른 두 종류의 약-D 시약으로 검사를 실시한다. 양성이면 약-D나 부분-D를 의심하지만, 음성인 경우는 D 음성뿐 아니라 DEL형을 포함한 D 변이형일 가능성도 있다. 그런데, 최근 Kim 등은 6.3% (5/79)에서 *RHD* 유전자 검사로 확진된 DEL형을 흡착-용출 시험으로 검출할 수 없었다(김미정, 대한수혈학회 2016 초록집). 따라서, 정확한 DEL형 검출을 위해서는 *RHD* 유전자 검사가 권장된다. 그런데, 최근 Seo 등[24]은 혈청학적으로 D 음성인 모든 환자에게 *RHD* 유전자 검사를 시행할 필요는 없고, RhCE 표현형 검사를 실시하여 non-ccee형(즉, C+ 혹은 E+형)만 시행하면 효율적이라고 보고하였다. 이는 D 음성으로 분류된 한국인 500명 검체 중 ccee의 표현형을 가진 287검체(57.4%)는 모두 순수한 D 음성으로 판명되었음을 근거로 ccee인 검체는 *RHD* 유전자 검사가 필요하지 않다고 보고한 것이다(국내 RhD 음성자 수혈 안전성 확보방안-2차년도)[7, 24, 25] (Fig. 1). 한편, *RHD* 유전자 검사는 2016년 신의료기술로 승인되어 현재 의료기관에서 검사할 수 있다.

4. 약-D형, 부분-D형 환자의 수혈전략

약-D형 및 부분-D형 환자는 D 음성 혈액 수혈이 원칙이다. 왜냐면, D 양성 혈액을 수혈 받은 DVI, DIIIa 및 DAR 유형의 변이형에서 항-D가 발생한 보고가 있었기 때문이다[26, 27]. 그런데, 약-D형 중 DCe나 Dce 반수체와 연관된 Type 1, Type 2, 그리고 Type 3을 갖는 환자들은 비록 D 양성 혈액을 수혈 받아도 항-D가 발생하지 않으므로 D 양성 혈액의 수혈이 가능하고, 수혈 후 추가적인 RhIG 투여도 불필요하다고 보고되었다[26]. 하지만 국내 대부분 의료기관에서 정밀한 혈청학적 검사와 *RHD* 유전자 검사로 D 변이형의 세부 유형까지 정확히 감별하지 않는 경우가 대부분이므로 D 음성 혈액 수혈이 권장된다. 또한, 약-D형과 부분-D형을 정확히 구분하

Table 1. Prevalence of RhD- negative/variant blood groups

	European	African	Chinese	Japanese	Korean	References
D-negative	15%	3-7%	< 1%	0.5%	0.15%	[1, 16]
Weak D	0.3%	1.7%	0.02%	-	0.01%	[14, 17, 18]
DEL*	rare	0%	30%	10%	15-17%	[15, 20, 21]

*The prevalence of DEL refers to its proportion among serologically D-negative blood samples.

지 않은 경우는 D 변이형 보고 시에 두 유형을 구분하지 않고 “D 변이형”이란 단일 용어를 사용하는 것도 고려할 수 있다[25, 28].

2016년 발간된 수혈가이드라인(제4판)에서 D 변이형(약-D, 부분-D, DEL형) 환자는 D 음성 적혈구, 혈소판, 혈장 수혈을 우선 권장한다고 기술되어 있다. 그런데, D 음성 혈액공급이 불가능한 응급상황에서는 감작되지 않은 남성과 폐경기 여성은 D 양성 농축 적혈구나 혈소판, 혈장을 수혈할 수 있고, 수혈하지 않으면 생명이 위독한 경우에는 가임 연령의 여성도 D 양성 농축적혈구나 혈소판, 혈장을 수혈할 수 있다고 제시하고 있다.

5. Asia type DEL형과 기타 DEL형 환자의 수혈전략

최근 D 변이형 중 *RHD* 유전자 분석으로 Asia type DEL로 규명된 환자는 수혈이나 임신으로 D 항원에 노출되어도 항-D를 유발한 사례가 보고된 예가 없어 RhD 양성 혈액 수혈도 가능하다고 보고되었다[19]. 국내에서도 Asia type DEL형에서 D 양성 혈액제제를 수혈 받은 후 항-D가 발생하지 않았던 사례가 이미 2006년에 보고되었다[29]. 최근 국외에서 이러한 보고들을 기반으로 Asia type DEL형 환자에게 D양성 혈액을 수혈하는 정책을 시행하고 있다[11, 19]. 하지만 Asia type DEL형 이외의 DEL형에선 충분히 검증된 자료가 없기 때문에 이러한 수혈을 고려하기 어렵다. 일례로, Asia type DEL이 아닌 *RHD* (*IVS3+1G>A*) 대립유전자를 갖는 DEL형 산모가 D 양성 태아를 임신할 경우 항-D를 발생시킬 뿐 아니라 HDFN의 위험성을 높인다고 보고된 바가 있다[30].

국내 수혈가이드라인(제4판)에서는 Asia type DEL형 환자에게

RhD 양성 혈액 수혈도 가능하다고 기술된 것은 RhD 음성 혈액공급이 불가능한 응급상황에서만 우선 적용되는 가이드라인이며, 원활한 상황에서는 Asia type DEL형 환자를 포함한 모든 D 변이형 환자는 원칙적으로 D 음성 혈액제제 수혈이 권장된다(Fig. 2A). 그런데, RhD 음성 혈액공급이 불가능하지만 DEL형 혈액제제는 공급이 가능한 응급상황에서는 Asia type DEL형 환자에게는 먼저 Asia type DEL 혈액제제를 우선적으로 수혈하고, 2차적으로 RhD 양성 혈액 수혈을 고려하는 것도 좋은 방안일 것이다(Fig. 2B).

6. 위험군(가임기 여성, 항-D 보유 환자)을 고려한 수혈전략

D 음성 혹은 D 변이형 환자 수혈 시 D 음성 혈액제제 공급이 원활한 경우 D 음성 혈액제제 수혈이 원칙이다. 그런데, D 음성 혈액제제 공급이 되지 않는 응급상황에서는 불가피하게 D 양성 혈액제제를 수혈할 수 있다고 수혈가이드라인에 제시되어 있지만, 환자의 위험도를 고려하여 보다 세분화된 수혈전략을 세우면 제한된 D 음성 혈액제제를 보다 더 필요한 환자에게 분배할 수 있을 것이다. 위험도를 결정하는 주요 인자는 가임기 여성 여부와 과거 D 항원에 감작되어 항-D가 존재하는지 여부일 것이다. 가임기 여성은 향후 임신시 HDFN이 발생할 가능성이 높기 때문에 남성이나 폐경기 여성 보다 높은 위험군으로 분류하여 특별한 관리가 필요하다. 또한, 환자가 항-D를 갖는 경우도 불가피한 상황에서 D 양성 혈액 수혈 시 용혈수혈반응 발생 가능성이 높기 때문에 동일하게 특별관리를 해야 한다.

RhD 음성 혈액공급이 불가능한 응급상황에서는 감작되지 않

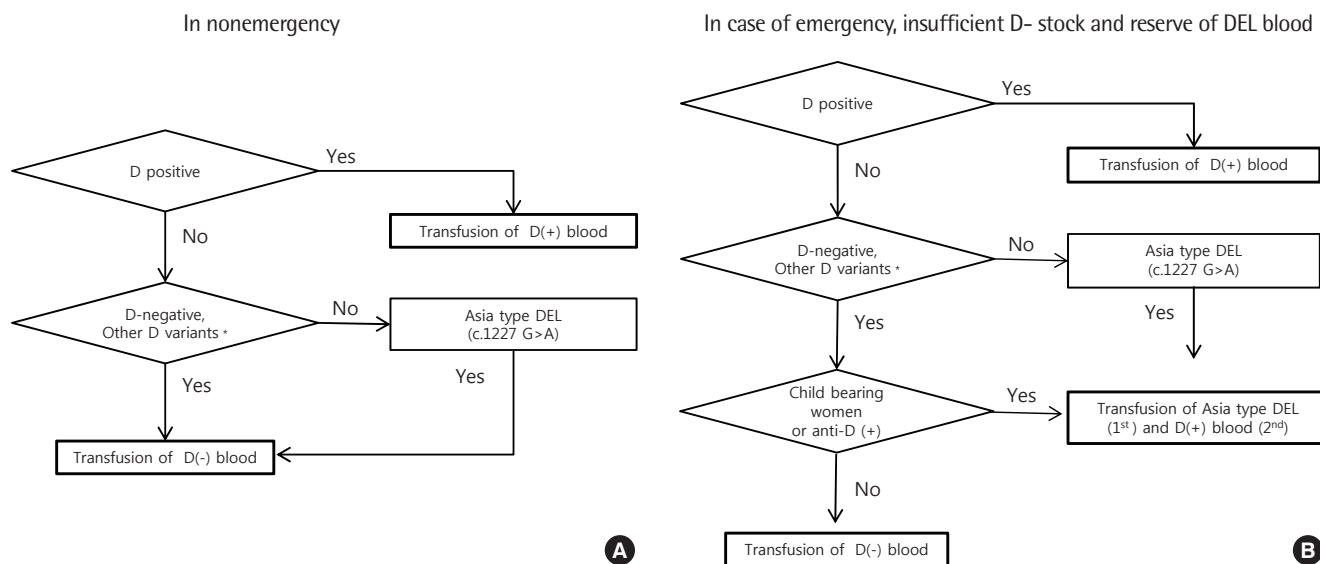


Fig. 2. Algorithm for blood selection depending on RhD types by serology and genotyping in nonemergency under normal circumstances (A) and in case of emergency, insufficient D-stock, and reserve of DEL blood (B).

*Other D variants include weak D, partial D, and non-Asia type DEL.

은 남성과 폐경기 여성은 RhD 양성 농축적혈구나 혈소판, 혈장을 수혈할 수 있겠지만, 가임 연령의 여성이나 항-D가 존재하는 경우는 현재 합의된 가이드라인이 없기 때문에 D 음성혈액을 확보할 때까지 수혈을 연기해야 하는 실정이다. 그런데, 수혈하지 않으면 생명이 위독한 상황에서 D 음성혈액은 재고가 없지만, DEL형 혈액 제제는 재고가 있을 경우에는 우선적으로 DEL형 혈액제제 수혈을 고려할 수 있다(Fig. 2B). 하지만 이러한 수혈정책에 관해서는 향후 여러 전문가들의 합의가 이루어져야 할 것이다.

결론

최근 한국에서 혈청학적으로 D 음성 적혈구를 수혈한 D 음성 환자에서 수혈 후 항-D가 발생한 사례들이 보고되었다[10, 12, 13]. 이들 혈액은 *RHD* 유전자 검사로 모두 Asia type DEL형임이 규명되었다. Asia type DEL형의 특징은 낮은 D 항원성을 갖지만 이들이 현혈한 혈액을 D 음성자에게 수혈시 항-D 유발이 가능하고, 반면에 이들이 환자일 경우에는 D 양성 혈액 수혈시 항-D가 발생한 사례가 보고되지 않았다는 점이다. 따라서, 환자와 현혈자에게 모두 DEL 변이형 확인은 중요하므로 이를 위해 의료기관과 공급혈액원에서 *RHD* 유전자 검사를 실시할 예정이다.

한국인은 D 음성자가 0.15%로 극히 드문데, 이중 15-17%가 DEL형이다. 이들 혈액은 그간 D 음성 혈액제제로 분류되었지만, 향후 D 변이형으로 재 분류될 예정이므로 D 음성 혈액제제 재고 감소가 발생할 가능성이 있다. 따라서, 이러한 한국에서의 상황을 고려한 새로운 수혈전략이 필요하게 되었다. 국가수혈가이드라인에 의하면 D 음성이나 D 변이형 환자는 D 음성 혈액을 수혈 받아야 하지만, D 음성 혈액공급이 어려운 응급상황에서는 D 양성 혈액을 수혈할 수 있다. 하지만, 이러한 상황에서도 가임기 여성 여부, 항-D 존재 유무, 그리고 Asia type DEL형 여부를 고려하여 보다 세분화된 수혈전략이 필요할 것이다.

요약

한국인은 D 음성자가 0.15%로 극히 드문데, 이중 약 15-17%가 *RHD* 유전자 검사에 의해 DEL형으로 재 분류될 것이다. 향후 이들 DEL형 혈액제제는 D 음성 환자에게 공급되지 않을 전망이다. D 음성 재고는 감소하고, DEL형 재고는 상대적으로 증가할 전망이다. 따라서, 이러한 한국에서의 상황을 고려한 새로운 수혈전략이 필요하게 되었다. 이에 본 종설에서는 가임기 여성 여부, 항-D 항체 보유 여부, 그리고 Asia type DEL형 유무를 고려한 보다 세분화된 수혈전략에 대해 논의하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 이해관계가 없음.

감사의 글

이 연구는 질병관리본부의 지원에 의해 이루어졌음(HCRE14 524-6).

REFERENCES

1. Daniels G. Human blood groups. John Wiley & Sons, 2008.
2. Urbaniak SJ and Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev 2000;14:44-61.
3. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, eds. Technical manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014.
4. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988;2:129-50.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D alloimmunization. Practice bulletin 1999;4.
6. Lee SY. Further analysis of Korean blood types. Yonsei Med J 1965;6: 16-25.
7. Kim JY, Kim SY, Kim CA, Yon GS, Park SS. Molecular characterization of D- Korean persons: development of a diagnostic strategy. Transfusion 2005;45:345-52.
8. Peng CT, Shih MC, Liu TC, Lin IL, Jaung SJ, Chang JG. Molecular basis for the RhD negative phenotype in Chinese. Int J Mol Med 2003;11:515-21.
9. Okubo Y, Seno T, Yamano H, Yamaguchi H, Lomas C, Tippett P. Partial D antigens disclosed by a monoclonal anti-D in Japanese blood donors. Transfusion 1991;31:782.
10. Kim KH, Kim KE, Woo KS, Han JY, Kim JM, Park KU. Primary anti-D immunization by DEL red blood cells. Korean J Lab Med 2009;29:361-5.
11. Shao CP, Wang BY, Ye SH, Zhang WL, Xu H, Zhuang NB, et al. DEL RBC transfusion should be avoided in particular blood recipient in East Asia due to allosensitization and ineffectiveness. J Zhejiang Univ Sci B 2012;13:913-8.
12. Yang HS, Lee MY, Park TS, Cho SY, Lee HJ, Lim G, et al. Primary anti-D alloimmunization induced by "Asian type" RHD (c.1227G>A) DEL red cell transfusion. Ann Lab Med 2015;35:554-6.
13. Yoon J, Koh YE, Kim HN, Kim J, Jung BK, Lee SA, et al. A Case of primary anti-D alloimmunization by RHD (c. 1227G> A) DEL red blood

- cell transfusion. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:169-73.
14. Contreras M and Knight RC. Controversies in transfusion medicine. Testing for Du: con. *Transfusion* 1991;31:270-2.
15. Daniels G, van der Schoot CE, Olsson ML. Report of the fourth International Workshop on molecular blood group genotyping. *Vox Sang* 2011;101:327-32.
16. Han KS, Park KU, Song EY. *Transfusion medicine*. 4th ed. Seoul: Medical Book Publisher, 2014.
17. Kim KH, Ahn DE, Cho MJ. Nine cases of Du blood group recently detected in Korean Red Cross blood center. *Korean J Clin Lab Sci* 1984; 16:136-40.
18. Mak KH, Yan KF, Cheng SS, Yuen MY. Rh phenotypes of Chinese blood donors in Hong Kong, with special reference to weak D antigens. *Transfusion* 1993;33:348-51.
19. Shao CP. Transfusion of RhD-positive blood in "Asia type" DEL recipients. *N Engl J Med* 2010;362:472-3.
20. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000;95:12-8.
21. Ogasawara K, Suzuki Y, Sasaki K, Osabe T, Isa K, Tsuneyama H, et al. Molecular basis for D- Japanese: identification of novel DEL and D- alleles. *Vox Sang* 2015;109:359-65.
22. Dajak S, Krstic JL, Kormoczi G, Dogic V, Burilovic V. Characteristics and frequency of DEL phenotype detected by indirect antiglobulin test in Dalmatia county of Croatia. *Transfus Apher Sci* 2014;50:210-3.
23. Luettringhaus TA, Cho D, Ryang DW, Flegel WA. An easy RHD genotyping strategy for D- East Asian persons applied to Korean blood donors. *Transfusion* 2006;46:2128-37.
24. Seo MH, Won EJ, Hong YJ, Chun S, Kwon JR, Choi YS, et al. An effective diagnostic strategy for accurate detection of RhD variants including Asian DEL type in apparently RhD-negative blood donors in Korea. *Vox Sang* 2016;111:425-30.
25. Seo MH, Kim B, Kwon JR, Choi YS, Kim JN, Park KU, et al. Transfusion strategy and laboratory update on the DEL variant. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:1-8.
26. Daniels G. Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 2013;161:461-70.
27. Wang D, Lane C, Quillen K. Prevalence of RhD variants, confirmed by molecular genotyping, in a multiethnic prenatal population. *Am J Clin Pathol* 2010;134:438-42.
28. Flegel WA and Wagner FF. Molecular biology of partial D and weak D: implications for blood bank practice. *Clin Lab* 2002;48:53-9.
29. Park JY, Cho D, Choi HW, Jeon MJ, Park MS, Song JW, et al. A patient with RhD (el)(1227G>A) failed to produce detectable anti-D after transfusion of RhD positive red blood cells. *Korean J Blood Transfus* 2006; 17:153-8.
30. Gardener GJ, Legler TJ, Hyett JA, Liew YW, Flower RL, Hyland CA. Anti-D in pregnant women with the RHD(IVS3+1G>A)-associated DEL phenotype. *Transfusion* 2012;52:2016-9.