



궤양성 대장염 환자에게서 동정된 항-Le^{bH} 항체 1례

A Case of Anti-Le^{bH} Antibody Identified in a Patient with Ulcerative Colitis

홍진영¹ · 김민선¹ · 김진석¹ · 박혜원² · 고대현¹ · 황상현¹ · 오흥범¹

Jinyoung Hong, M.D.¹, Min-Sun Kim, M.D.¹, Jin Seok Kim, M.T.¹, Hyewon Park, M.D.², Dae-Hyun Ko, M.D.¹, Sang-Hyun Hwang, M.D.¹, Heung-Bum Oh, M.D.¹

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 씨젠의료재단²

Department of Laboratory Medicine¹, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Seegene Medical Foundation², Seoul, Korea

A 67-year-old man previously diagnosed with ulcerative colitis complained of difficulty in defecation and underwent balloon dilatation of rectum, but the procedure failed. The patient was transferred to a surgical department for further treatment. Before surgery, his red cells were typed A, Rh(D) positive. The antibody screening test was positive and the results of the identification tests were atypical. The reactivity was similar to anti-Le^b antibody; however, the antibody showed panreactivity against papainized red cells. It showed stronger reactivity against O red cells than A Le(a-b+) red cells, and we concluded that the antibody was anti-Le^{bH}. After reexamination, his Lewis phenotype was found to be Le(a-b-). His *FUT2* and *FUT3* were analyzed to confirm his Lewis blood type, and c.59T > G and c.1067T > A variants were found on the *FUT3*. Therefore, the patient's Lewis blood type was concluded as Le(a-b-).

Key Words: Lewis blood group, Anti-Le^{bH}, Ulcerative colitis, *FUT3*

서론

Lewis 혈액형군은 1946년 Mourant가 처음으로 Lewis a 항원(Le^a)을 발견하였고[1], 2년 뒤 Andresen이 Lewis b 항원(Le^b)을 보고하면서 정립되기 시작하였다[2]. Lewis 혈액형군의 주된 항원은 Le^a와 Le^b이고, Lewis 혈액형군의 특징은 이 항원들이 적혈구에서 생성되는 것이 아니라 혈장 내에 있는 Lewis glycolipid가 적혈구 표면에 흡착된다는 점이다[3]. Lewis 항체는 대개 다른 적혈구에

의한 감각 없이 형성되며, 대체로 IgM 항체이고 실온에서 반응성이 가장 크다. 실제 임상검사실에서 동정되는 항-Lewis 항체는 대개 항-Le^a 항체이나, Le^b, Le^{ab}, Le^{bH}, AL^b, BL^b 등에 대한 항체가 간혹 보고되는 경우가 있다[4-6]. 이러한 Lewis 항체들의 임상적 의의는 낮은 편이나 비예기항체 선별 및 동정 검사에서 흔하게 발견되는 항체이므로 검사실에서는 이에 대하여 정확한 지식을 가지고 동정할 필요가 있다[7].

Lewis 항체가 용혈수혈반응이나 태아신생아용혈성질환을 일으키는 일은 드물지만, 국내에서 항-Le^a 항체에 의한 용혈수혈반응이 보고된 바 있는 등 전무하지는 않다[8]. 본 증례에서는 드물게 나타나는 Lewis 항체인 항-Le^{bH} 항체가 궤양성 대장염 환자에서 동정된 사례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

궤양성 대장염으로 약물치료 중이며, 2년 전 직장 협착으로 풍선 확장술을 받은 기왕력이 있는 67세 남자 환자가 배변 곤란을 호소하여 추가적인 풍선 확장술 시행을 위해 소화기내과에 입원하였다. 대장내시경을 통한 풍선 확장술을 시도하였으나 시술에 실패하였고, 환자는 수술적 치료를 위해 외과로 전과되었다.

Corresponding author: Dae-Hyun Ko, M.D.

<https://orcid.org/0000-0002-9781-0928>

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

Tel: +82-2-3010-4504, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: daehyuni1118@gmail.com

Received: March 11, 2019

Revision received: April 4, 2019

Accepted: April 16, 2019

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

© 2019, 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.

Table 1. Antibody identification test results

	1	2*	3	4	5*	6*	7*	8*	9	10*	11*
LISS/Coombs	-	1+	-	-	1+	1+	±	2+	-	±	1+
Enzyme	1+	3+	1+	1+	3+	3+	2+	3+	2+	2+	3+

For antibody identification test, red cell panels from BIORAD (Hercules, CA, USA) were used: ID-DiaPanel and ID-DiaPanel-P.

*Le^b positive cells.

Abbreviation: LISS, low ionic strength saline.

Table 2. Reactivities of anti-Le^{bH} antibody in the patient's serum

Cell	Saline	37°C Albumin	Coombs
A, Le(b-)	-	-	-
A, Le(b+)	+/-~1+	-	+/-
O	4+	2+	1+

수술 전 검사한 환자의 혈색소 수치는 11.5 g/dL이었으며, 혈액형 검사 결과는 A형, Rh+이었다. 수술 중 출혈에 대비하여 적혈구와 신선동결혈장 각 1단위를 미리 준비하기 위해 비예기항체 선별검사와 교차시험이 시행되었다. ID-DiaCell I-II (BIO-RAD, Hercules, CA, USA) 선별용 혈구와 ID-Card Liss/Coombs (BIO-RAD) 미세원주응집법 카드를 사용한 비예기항체 선별검사 결과 항글로불린 단계에서 양성을 보여 비예기항체 동정검사를 시행하였다. ID-DiaPanel (BIO-RAD) 동정용 혈구(Lot No. 06171.39.x-06271.39.x)와 ID-Card Liss/Coombs (BIO-RAD) 미세원주응집법 카드를 사용한 비예기항체 동정검사 결과 항글로불린 단계에서 항-Le^b 항체와 유사한 반응 양상을 보였으나 papain 처리한 혈구(ID-DiaPanel-P, BIO-RAD, Lot No. 05361.39.x-05461.39.x)와 ID-Card NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins (BIO-RAD) 미세원주응집법 카드를 사용한 검사에서는 패널의 모든 적혈구와 반응성을 보였다(Table 1). ORTHO RESOLVE Panel A Reagent Red Blood Cells (Ortho Diagnostics, Raritan, NJ, USA)를 사용한 시험관법 비예기항체 동정검사에서는 실온 식염수, 37°C 알부민, 항글로불린 단계에서 모두 범 반응성을 보였다. 환자 적혈구의 Lewis 표현형 검사 결과는 Le(a-b+)로 나타났으나, 재검 후에는 Le(a-b-)로 판정되었다(Anti-Lea[LE1], Anti-Leb[LE2], DIAGAST, Loos, France). 교차시험상 환자의 혈청을 Le(b-)인 A형 적혈구와 반응시키자 응집을 일으키지 않았으며, Le(b+)인 A형 적혈구와 반응시켰을 때, 응집이 매우 약하게 일어나거나 일어나지 않았다. O형 적혈구와 반응시키자 A형 적혈구와 반응시켰을 때보다 강하게 응집반응이 일어나는 현상이 관찰되어(Table 2), 환자의 동종항체는 항-Le^{bH} 항체로 판정되었다.

자체 제작한 시발체를 이용하여(FUT2_AMP1_F, 5'-TAACGTGTCCCGTTTTCCTC-3'; FUT2_AMP1_R, 5'-CATGGACCCCTACAAGGTG-3'; FUT2_AMP2_F, 5'-GAGATCCTCCAGGAGTTCACC-3'; FUT2_AMP2_R, 5'-TCTTGAGGGAGGCAGAGAAG-3'; FUT3_

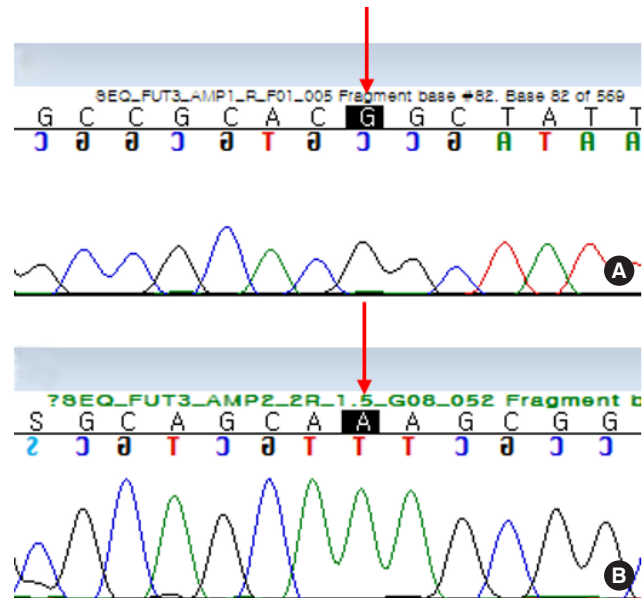


Fig. 1. Sequencing chromatogram of the *FUT3*. In coding exons, c.59T>G (p.Leu20Arg) variant (A) and c.106T>A (p.Ile356Lys) variant (B) were found in homozygous states. Red arrows indicate the locations of the variants.

AMP1_F, 5'-GGAGCTTTGGTAAGCAGGAG-3'; FUT3_AMP1_R, 5'-CTGAGTCCGGCTTCCAGTT-3'; FUT3_AMP2_F, 5'-AGCGAC-TCGACATCTTCAC-3'; FUT3_AMP2_R, 5'-CACAAAGGACTCCAGCAGGT-3') 환자의 *FUT2*, *FUT3* 유전자에 대한 coding exon과 그 주변에 대한 염기서열분석을 시행한 결과, *FUT2*에서는 c.390C>T (p.Asn130Asn)의 polymorphism이 발견되었고, *FUT3*에서는 c.59T>G (p.Leu20Arg) 변이와 c.106T>A (p.Ile356Lys) 변이가 동종접합형으로 발견되었다(Fig. 1). 이는 기존에 Le(a-b-) 표현형과 연관되어 있음이 이미 밝혀진 변이로, 환자의 혈액형이 Le(a-b-)임을 확인할 수 있었다[9].

고찰

Lewis 항원은 type 1 precursor chain으로부터 만들어지며, *FUT3* 유전자에 의해 합성되나, *FUT2* 유전자의 영향을 받아 그 종류가 결정되는 특징을 가지고 있다. *FUT2* 유전자가 없는 경우, Lewis FUT3 효소로부터는 Le^a만이 만들어진다. *FUT3* 유전자와 *FUT2* 유전자를 모두 가진 경우, 최종 산물은 ABO 혈액형에 따라 달라진다. O형에서는 Le^b가 만들어지고, A형에서는 주로 ALe^b가 A항원으로부터 만들어진다. B형과 AB형에서도 유사한 과정이 일어난다[6].

항-Le^b 항체는 항-Le^{bH} 항체와 항-Le^{bL} 항체의 2종류로 나눌 수 있다. 항-Le^{bH} 항체의 경우, A₁형의 혈구와의 반응성이 없거나 약하며, H항원이 존재하는 O형 또는 A₂형의 혈구와는 강하게 반응한

다. 항-Le^{bL} 항체의 경우, A₁ Le(a-b+) 혈구와도 다른 ABO 혈액형의 경우와 같이 잘 반응한다. 72,000명을 조사한 연구에서 항-Le^{bH} 항체는 29명에서 동정되었고, 항-Le^{bL} 항체의 경우 단 2명에서만 발견되었다[10]. 한편으로 단클론성 항-Le^{bH} 항체를 분리된 ALe^b 항원과 BLE^b 항원과 반응시켰을 때, 오히려 항-Le^{bL} 항체 시약보다 더 큰 반응성을 보이는 것이 관찰된 바 있는데[11], 항-Le^{bH} 항체의 A₁, A₂, B, 그리고 O, Le(a-b+) 혈구에 대한 다양한 반응성은 ALe^b와 BLE^b 항원이 적혈구 표면에 있을 때에만 반응하지 못하기 때문일 수 있다. 본 증례에서 O형 적혈구와 A, Le(b+) 혈구와의 반응은 명백한 차이를 보였으며, 이를 통해 동정된 항체를 항-Le^{bH} 항체로 결론 내릴 수 있었다.

국내에서 이전에 항-Le^{bH} 항체를 동정해낸 예가 1예 보고된 바 있는데, 해당 증례의 경우 Le(a-b+)의 표현형을 가진 산모가 임신 중 Le^b 항원을 상실하고 Le(a-b-)로 전환되어 일시적으로 항-Le^{bH} 항체가 나타난 사례이다[12]. 출산 1년 후에 Le^b 항원은 재발현되었으나 항-Le^{bH} 항체도 낮은 역가로 계속적으로 존재하고 있었다. 표현형 및 유전형 검사상 Le(a-b-)로 나타난 본 증례와는 차이가 있다.

Lewis 항체의 대부분은 강도가 약하고, 37°C보다 낮은 온도에서 잘 반응하기 때문에 실제 수혈에 있어서 임상적인 의미가 크지 않다. 수혈에 의한 이차적 반응은 매우 드문데, 수혈된 적혈구의 Lewis 항원은 용출되고 수혈자의 표현형을 획득하게 되며, 동시에 수혈된 헌혈자의 혈장 내의 Lewis 물질이 수혈자의 혈장 내의 Lewis 항체를 중화시키기 때문이다. 항-Le^{bH} 항체에 대해서는 지연성 용혈을 일으키는 사례가 보고되어 있으나[5] 이에 대하여 반박하는 의견도 있어[13] 아직 그 임상적 의의는 확실하지 않은 것으로 생각된다. 본 증례의 경우에는 항체가 항글로불린 단계까지 반응성을 보이는 것으로 확인되어 수혈용 혈액으로 A형, Le(b-) 혈액을 준비하였으나 실제 수혈이 이루어지지는 않았다.

본 증례에서 항체 동정검사 과정에서 처음에 실시한 표현형 검사에서는 Le(a-b+)였다. 이에 항-Le^b 항체 특이성 동정에 어려움을 겪었고, 표현형 검사 재검 및 유전형 검사를 통하여 Le(a-b-)임을 확인할 수 있었다. 처음에 표현형 검사에서 위양성이 나온 이유는 검사자가 연전 현상을 응집으로 오인하였음이 나중에 밝혀졌다. 이와 같이 표현형 검사는 많은 요소들에 의하여 위양성/위음성 반응이 나올 수 있으므로 항상 검사실에서 주의를 기울일 필요가 있고, 경우에 따라 유전형 검사가 도움이 될 수 있다.

본 연구에서는 Lewis 혈액형에 대한 유전자 검사를 시행하여 표현형 검사 결과를 해석하는 데에 도움을 얻을 수 있었다. Lewis 표현형에는 *FUT3*과 *FUT2*의 두 가지 유전자가 관여한다. 본 증례에서는 *FUT3* 유전형이 null (*lele*)로 밝혀져 *FUT2* 유전형과 상관없이 Le(a-b-)였다. 그러나 *FUT3* 유전형이 *Le*일 경우에는 *FUT2* 유전형이 *Se*인지, *se*인지에 따라 Lewis 표현형이 달라진다[14, 15].

결론적으로 저자들은 드물게 나타나는 Lewis 항체인 항-Le^{bH} 항체를 궤양성 대장염 환자에서 동정하고 그 반응성을 확인하였기에 이를 보고하는 바이다. 저자들이 아는 한 유전자 검사 결과 Le(a-b-)인 환자에서 해당 항체를 동정한 사례는 국내에서 보고된 바가 없다. 항-Le^{bH} 항체는 항체 동정 검사에서 그 반응성이 일반적이지 않아 검사자에게 혼란을 일으킬 수 있으니 일선 검사실에서는 이러한 드문 항체에 대하여 정확한 지식을 갖출 필요가 있다.

요 약

환자는 이전에 궤양성 대장염을 진단받은 67세 남자로 배변 곤란을 호소하여 직장 풍선 확장술을 시도하였으나 실패하였다. 환자는 수술적 치료를 위해 외과로 전과되었다. 수술 전에 검사한 환자의 혈액형은 A, Rh(D) 양성이었다. 비예기항체 선별검사는 양성으로 나타났고, 비예기항체 동정검사 결과는 전형적이지 않았다. 발견된 항체의 반응성은 항-Le^b 항체와 유사하였으나 papain 처리 후에는 패널의 모든 적혈구와 양성반응을 보였다. 이 항체는 A, Le(a-b+) 혈구보다 O형 적혈구와 더 큰 반응성을 보여 항-Le^{bH} 항체로 결론지을 수 있었다. Lewis 표현형은 재검 후 Le(a-b-)로 나타났다. 환자의 Lewis 혈액형 확인을 위해 *FUT2*, *FUT3* 유전자에 대해 염기서열분석을 시행한 결과, *FUT3* 유전자에서 c.59T>G 변이와 c.1067T>A 변이가 발견되었다. 따라서 환자의 Lewis 혈액형은 Le(a-b-)로 결론지었다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Mourant AE. A new human blood group antigen of frequent occurrence. *Nature* 1946;158:237.
2. Andresen PH. The blood group system L. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1948;25:728-31.
3. Han KS, Park KU, et al. eds. *Transfusion medicine*. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publishing Company, 2014:215-7.
4. Bharucha ZS, Joshi SR, Bhatia HM. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Le. *Vox Sang* 1981;41:36-9.
5. Weir AB 3rd, Woods LL, Chesney C, Neitzer G. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Le^{bH} antibody. *Vox Sang* 1987;53:105-7.
6. Reid ME, Lomas-Francis C, et al. eds. *The blood group antigen Facts-*

- Book. 3rd ed. Waltham: Academic Press, 2012:347-59.
7. Henry S, Oriol R, Samuelsson B. Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes. *Vox Sang* 1995;69:166-82.
8. Han KS, Cho HI, Kim SI. A study on the hemolytic transfusion reactions due to irregular antibodies. *Korean J Hematol* 1989;24:27-33.
9. Mollicone R, Reguigne I, Kelly RJ, Fletcher A, Watt J, Chatfield S, et al. Molecular basis for Lewis alpha(1,3/1,4)-fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees. *J Biol Chem* 1994;269:20987-94.
10. Salmon C, Cartron JP, Rouger P. The human blood groups. NY: Masson Pub, 1984:174.
11. Good AH, Yau O, Lamontagne LR, Oriol R. Serological and chemical specificities of twelve monoclonal anti-Le^a and anti-Le^b antibodies. *Vox Sang* 1992;62:180-9.
12. Cho SG, Lim J, Kim Y, Han K, Han CH, Lee AH, et al. A case of anti-Le^{bH} antibody concurrent Le^b antigen suppression during pregnancy in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Blood Transfus* 1998;9:283-7.
13. Contreras M and Mollison PL. Delayed haemolytic transfusion reaction caused by anti-Le^{bH} Antibody. *Vox Sang* 1989;56:290.
14. Kim MJ, Kim HO, Kim HS, Song KS. Influence of Lewis phenotype and genotype on serum CA19-9 and DUPAN-2 level in gastric cancer patients. *Korean J Blood Transfus* 2000;11:115-23.
15. Previato M, Borim MP, Liberatore RD Jr, Pires AC, Dias MA, Brandão de Mattos CC, et al. Lewis histo-blood group system phenotyping and genotyping reveal divergence in the association of Le(a-b-) phenotype and type 1 diabetes. *Vox Sang* 2015;108:281-6.