

Table 1. Laboratory findings of the patient with hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a

| Days after birth | Hb (g/dL) | Hct (%) | Reticulocyte (%) | TB (mg/dL) | DB (mg/dL) | LDH (IU/L) | Management |
|------------------|-----------|---------|------------------|--------------------|------------|------------|------------------------|
| Day 2 | | | | 23.5 | | | Phototherapy |
| Day 3 | 14.7 | 42.4 | | 29.1 | 1.0 | 1,175 | Transfer |
| Day 4 | 12.4 | 35.0 | | 21.94 | 0.83 | 1,094 | Exchange transfusion |
| | | | | 11.45* | | | |
| Day 5 | 10.9 | 31.2 | 3.71 | 13.98 [†] | 0.48 | 580 | Phototherapy |
| Day 7 | 11.1 | 31.4 | | 7.46 [‡] | 0.33 | 847 | Mechanical ventilation |
| Day 11 | 11.2 | 33.3 | | 5.39 [§] | 0.33 | 759 | Vent weaning |

*After exchange transfusion, the level of total bilirubin was decreased to 11.45 mg/dL. [†]Next day morning, the total bilirubin was 13.98 mg/dL. [‡]After phototherapy for three days, it was decreased to 7.46 mg/dL.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; TB, total bilirubin; DB, direct bilirubin; LDH, lactate dehydrogenase.



Fig. 1. Antibody screening test results of serum from patient (A), his mother (B) and father (C). All reactions to ID-DiaCell I+II panel cells (DiaMed AG, Switzerland) were negative but the sera of patient and his mother reacted to Di^{a+} cells (ID-DiaCell Di^{a+}) while the sera of father did not.

Table 2. Primer sequences used for Diego blood group gene *SLC4A1* PCR

| Primer | Sequence (5'-3') | Gene (allele) | Size (bp) |
|--------|-------------------------------|------------------------------|-----------|
| F2 | GTG CTG GGG TGT GAT AGG C | <i>SLC4A1</i> (<i>DI1</i>) | 139 |
| AR | CAG GGC CAG GGA GGC CA | | |
| BF | GGT GGT GAA GTC CAC GCC | <i>SLC4A1</i> (<i>DI2</i>) | 129 |
| R | CCA GGC AGC CAC TCA CAC | | |
| HGHF | GCC TTC CCA ACC ATT CCC TT | <i>HGH</i> | 427 |
| HGHR | TCA CGG ATT TCT GTT GTG TTT C | | |

양성이었고, 직접 및 간접항글로불린 검사에서 양성이었으며 산모의 혈액형은 AB형 RhD 양성이었다. 산모와 환자 혈청으로 시행한 항체선별검사(ID-DiaCell I+II; 이하 모두 DiaMed AG, Cressier, Morat, Switzerland)와 항체동정검사(ID-DiaPanel & ID-DiaPanel-P) 결과는 모두 음성이었으나 항체선별검사에 추가적으로 사용하고 있는 Di^a 양성혈구(ID-DiaCell Di^{a+})에 양성의 결과를 보여 anti-Di^a 항체로 동정되었다(Fig. 1). Anti-Di^a 항체를 가진 다른 환자의 혈청으로 항원 표현형검사를 실시하여 환자의 항원 표현형이 Di^a 양성임을 확인하였다. Diego 유전자인 *SLC4A1*의 다형성을 조사하기 위해 성장호르몬 *HGH* 유전자를 internal control로 하여 Table 2와 같은 염기서열의 시발체(GenBank accession no. AC003043)를 사용하여 중합효소연쇄반응

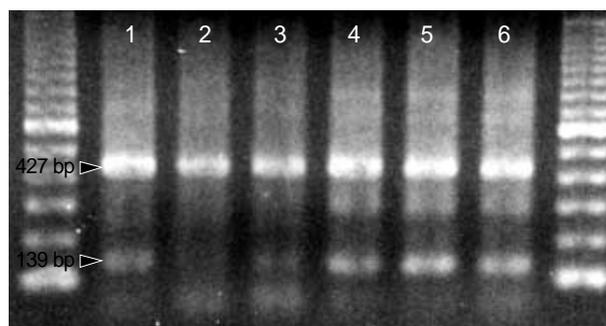


Fig. 2. Allele specific PCR of *SLC4A1* gene: lane 1-3, with primer set for *DI1* allele; lane 4-6, for *DI2* allele. Patient's father (lane 1 and 4) and patient (lane 3 and 6) have both *SLC4A1* gene *DI1* allele and *DI2* allele, but his mother has the only *DI2* allele (lane 2 and 5). The upper arrow indicates that the 427 bp fragments of *HGH* were amplified as an internal control. The lower arrow indicates 139-bp PCR products of *SLC4A1* *DI1* allele.

을 시행한 결과, Di^a (*DI1*) 형 대립유전자가 환자와 아버지에서 양성인 반면, 산모에서는 음성임을 확인하였다(Fig. 2).

임상경과 : 입원 당시 시행한 혈액검사에서 빈혈을 동반한 간접 고빌리루빈혈증을 보이고 신경학적 검사에서 핵황달의 가능성이 있어 환자의 총혈액량에 대하여 두 배의 교환수혈을 하기 위해

A형 전혈 2단위를 준비하였으나 1단위는 교차반응시험 결과 양성을 보여, 교차시험 음성인 전혈 1단위와 농축적혈구, 신선동결혈장을 사용하여 배꼽 동맥과 대퇴 정맥을 통하여 교환하였다. 교환수혈 직후, 총빌리루빈이 11.45 mg/dL까지 감소하였다가 다음날 15.74 mg/dL까지 증가하였으나 광선 요법을 지속한 3일 뒤에 7.46 mg/dL로 감소되었다(Table 1). 이후, 환아는 무호흡이 자주 관찰되어 인공호흡기 치료를 하였고 뇌 자기공명영상에서 명확한 양측 렌즈핵(both lentiform nucleus)에 병변을 보이는 핵황달로 진단되었다. 파동성 손바닥 잡기(fluctuating palmer grasp)와 파동성 펄근 긴장도(fluctuating extensor tone) 등 이상운동(dyskinetic movement)을 보여 입원기간 동안 물리치료 받은 후 생후 20일째 퇴원하였으나 생후 3개월인 현재 후궁반장, 근육경직, 비정상적인 원시반사 등의 신경학적 징후를 보이고 있어 재활의학과에서 물리치료 중이다.

고 찰

신생아용혈성질환은 태반을 통과한 산모의 IgG 항체에 의하여 태아 또는 신생아의 적혈구가 감작되어 파괴되는 질환으로 용혈 없이 태아 적혈구의 IgG 감작만 일으키는 경우에서 자궁내 태아 사망까지 다양한 임상상을 보인다. 원인으로 Rh나 ABO 부적합증이 가장 많으나 그 외의 혈액형에 의한 신생아용혈성질환도 국내에서 많이 보고되어 있다[10].

Diego 항원은 17번 염색체 장완(17q12-q21)의 *SLC4A1* (solute carrier family 4; AE-1; DI; EPB-3) 유전자에 의해 결정되며 Di^a/Di^b와 Wr^a/Wr^b의 주요 항원 쌍을 포함하여 18개의 항원을 포함한다. 그 중 Di^a 항원은 백인에서는 0.01%의 낮은 빈도를 보이나 아메리카 인디언과 몽고계 아시아인에서는 비교적 높은 빈도로 발견되어 인류학적 의미를 지니는 지표로 한국인의 6.4-14.5%에서 양성으로 보고되고 있고, 일본인과 중국인에서도 유사한 양성률을 보이고 있다[10]. Anti-Di^a 항체는 IgG1과 IgG3 아형의 면역항체로 보체 활성을 자극하지 않고 대식세포가 감작된 적혈구를 탐식하도록 유도한다[11]. 국내에서는 반복적으로 수혈을 받은 환자에서 anti-Di^a 항체가 발견되었고[6, 7] anti-Di^a 항체에 의한 지연성 용혈성수혈부작용 및 신생아용혈성질환의 증례[8, 9]들이 1예씩 보고되었다. 본 증례는 이전에 보고되었던 국내 증례[9]에 비해 환아의 임상경과가 중하였고 핵황달이 발생하여 환아에게 비가역적 신경학적 이상 징후를 남긴 경우였다.

Anti-Di^a 항체에 의한 신생아용혈성질환은 매우 드문 질환으로 Levine 등이 1954년 Venezuela 산모에서 처음 발견한 후[12] 현재까지 전세계적으로 13예가 보고되었는데 그 중에서 50년대 발표된 신생아 사망 2예 이외에 교환수혈이 필요했던 7예 중 5예는 아시아인이었다[9, 11, 13-16]. 상대적으로 중한 증례에 아시아인의 비율이 높았던 점은 Di^a 항원의 빈도가 아시아-몽골계 인종에서 높은 점과 관계 있을 것으로 생각되며, 그러므로 한국인에서는 본

증례와 같은 중한 신생아용혈성질환이 발생할 가능성이 있다.

현재 우리나라에서 수입하여 사용하고 있는 비예기항체 선별검사용 선별혈구에는 Di^a 항원 양성 혈구가 포함되어 있을 가능성이 거의 없으므로 수혈전 검사 혹은 임신부 사전검사로 비예기항체 선별검사를 시행한다고 해도 Di^a 항원을 포함한 선별혈구를 추가되지 않으면 Anti-Di^a 항체를 검출할 수 없다. Anti-Di^a 항체를 검출하기 위한 방법으로 국내에서는 Diego 유전자형 검사법[17]이, 일본 적십자사에서는 HMR15와 HMR22 세포주에서 얻은 단클론항체를 이용한 Di^a 항원 검사가 각각 기존의 혈청학적 검사와 일치함을 보고하였다[18]. 또한 한국인의 Di^a 항원 양성혈구를 항체선별 혹은 동정검사용 선별혈구에 포함시켜야 한다는 주장이 제기되고 있다[19, 20]. 1988년 채 등의 보고에서 비예기항체 선별검사를 시행한 1,846명 중 1명에서 항-Di^a 항체가 발견되었고[4], 2003년 Park 등은 본 증례와 같은 외국산 선별혈구(ID-DiaCell Di^{a+})를 사용하여 11,219명 중 8명(0.07%)에서 항-Di^a 항체가 발견되었다고 보고하였다[19]. 2003년 오 등은 국내 헌혈자 1,620,023명을 대상으로 혈액원에서 국내 헌혈자 혈구로 만든 시약을 사용하여 31명(0.00191%)에서 항-Di^a 항체를 발견하였는데[21], 2005년 이 등의 보고에서 위의 두 가지 선별혈구를 사용하였을 때 26,102명 중 각각 11명(0.04%)과 6명(0.02%)에서 항-Di^a 항체가 검출되었다고 하였다[20]. 위의 연구들에서 항-Di^a 항체는 동정 가능했던 비예기항체 중 3-11번째로 많은 빈도를 차지하였고 본 증례에서와 같이 신경학적 이상징후를 남길 수 있는 중증의 신생아용혈성질환을 일으킬 수 있다. 그러므로 한국인을 대상으로 하는 비예기항체 선별검사에는 Di^a 양성 선별혈구를 포함시키는 것이 바람직한 것으로 생각된다. 특히, 비예기항체 검출빈도가 높은 임신부 및 경산부에서 비예기항체 선별검사 시 그리고 신생아용혈성빈혈의 원인항체 분석에서 항-Di^a 항체에 대한 연구가 시행되어야 한다고 생각된다.

요 약

저자들은 국내에서 발생한 anti-Di^a 항체에 의한 신생아용혈성 질환으로 핵황달이 발생한 1예를 보고한다. 생후 3일째 총빌리루빈이 30.1 mg/dL까지 상승하여 전원되었고 산모와 신생아 혈청으로 시행한 비예기항체 검사상 anti-Di^a 항체가 동정되었다. 적합 혈액을 선정하여 교환수혈 시행 후 11.45 mg/dL로 감소되었으나 신경학적 이상징후를 보여 이전 증례보다 중한 경우였다. 한국인에서 Di^a 항원의 빈도는 6.4-14.5%로 추정되어 서양인보다 높아서 항 Di^a 항체에 의한 수혈 후 지연성 용혈성수혈부작용이나 신생아용혈성질환이 일어날 수 있다. 그러므로 한국인을 대상으로 하는 비예기항체 선별검사에는 Di^a 양성 선별혈구를 포함시키는 것이 바람직한 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Won CD, Kim SH, Shin HS. Transfusion and blood group. *Korean Medicine* 1961;4:363-71. (원종덕, 김석환, 신한수. 수혈과 혈액형. *한국 의학* 1961;4:363-71.)
2. Lee SY. Further analysis of Korean blood types. *Yonsei Med J* 1965; 6:16-25.
3. Choi SY, Kim SI, Cho HI. Study on gene frequencies of blood groups in Koreans. *Korean J Hematol* 1984;19:63-75. (최성엽, 김상인, 조한익. 한국인의 혈액형 유전자 빈도에 관한 연구. *대한혈액학회지* 1984;19:63-75.)
4. Chae SL, Cho HI, Kim SI. A study on the frequencies of U, Diego^a, and Kell blood group antigens and anti-Di^a and anti-K in Koreans. *Korean J Hematol* 1988;23:183-8. (채석래, 조한익, 김상인. 한국인의 U, Diego^a 및 Kell 혈액형항원 빈도와 항-K 및 항-Di^a 항체에 대한 조사 연구. *대한혈액학회지* 1988;23:183-8.)
5. Sung NH, Jeon TY, Lee EY, Chung JS, Cho GJ, Kim HH. Prevalence and specificity of unexpected antibody using antibody screening test including Di^a and Mi^a cells. *Korean J Lab Med* 2005;25:340-6. (성낙현, 전태용, 이은엽, 정주섭, 조군제, 김형희. Di^a와 Mi^a 항원을 포함한 적혈구 특이 항원에 대한 비예기항체 빈도 및 그 특성에 관한 연구. *대한 진단검사의학회지* 2005;25:340-6.)
6. Kim HO, Song KS, Lee SY. A case of anti-Diego^a. *Korean J Clin Pathol* 1987;7:357-61. (김현욱, 송경순, 이삼열. 다수 수혈 경험이 있는 환자에서의 anti-Diego^a (Di^a) 검색 1예. *대한임상병리학학회지* 1987;7:357-61.)
7. Kim HK, Cho YJ, Kim YK, Oh YC, Choi BR, Cho MJ. A case of anti-Di^a antibody. *Korean J Hematol* 1989;24:155-9. (김혜경, 조윤정, 김영기, 오영철, 최범열, 조명준. 항 Di^a 항체 검색 1예. *대한혈액학회지* 1989; 24:155-9.)
8. Chung HR, Lee JW, Kim HO, Lee SY, Kim HJ. A case of delayed hemolytic transfusion reaction in a patient with anti-Diego^a and anti-Lewis^x. *Korean J Clin Pathol* 1989;9:557-62. (정화령, 이정운, 김현욱, 이삼열, 김휘준. 항-Diego^a와 항-Lewis^x 항체에 의한 지연성 용혈성 수혈 부작용 1예. *대한임상병리학학회지* 1989;9:557-62.)
9. Chung MA, Park EH, Lee CH, Oh CH, Namgung R, Kim HO, et al. A case of hemolytic disease in the newborn due to anti-Di^a antibody. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:141-4. (정민아, 박은혜, 이창환, 오창희, 남궁란, 김현욱 등. Anti-Di^a에 의한 신생아 용혈성 질환 1예. *대한신생아 학회지* 2001;8:141-4.)
10. Han KS, Park MH, et al. eds. *Transfusion medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Publishing Co., 2006. (한규섭, 박명희 등. 수혈의학. 제 3판. 서울: 고려의학, 2006.)
11. Alves de Lima LM, Berthier ME, Sad WE, DiNapoli J, Johnson CL, Marsh WL. Characterization of an anti-Di^a antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. *Transfusion* 1982;22:246-7.
12. Levine P and Robinson EA. Some observations of the new human blood factor Di^a. *Blood* 1957;12:448-53.
13. Peng CS, Soong WJ, Hu HY, Huang B. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di(a): report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996;37:370-2.
14. Kusnierz-Alejska G and Bochenek S. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a and incidence of the Di^a antigen in Poland. *Vox Sang* 1992;62:124-6.
15. Ting JY, Ma ES, Wong KY. A case of severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Di(a) antibody. *Hong Kong Med J* 2004;10: 347-9.
16. Yung CH, Lin JS, Hu HY, Lyou JY, Chen YR, Chen CR, et al. Hemolytic disease of the newborn caused by maternal anti-Di(a): a case report in Taiwan. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1995;28:146-50.
17. Kim DA, Kim TY, Choi TY. Genotyping of Diego blood group system by use of polymerase chain reaction and Nae I restriction enzyme. *Korean J Clin Pathol* 1999;19:246-51. (김덕언, 김신규, 최태열. 중합효소 연쇄반응법과 Nae I 제한효소 절단양상분석을 이용한 새로운 Diego 유전자형 검사법. *대한임상병리학학회지* 1999;19:246-51.)
18. Miyazaki T, Sato S, Kato T, Ikeda H. Human anti-Di^a monoclonal antibodies for mass screening. *Immunohematol* 2000;16:78-81.
19. Park TS, Oh SH, Choi JC, Lee DD, Kim HH, Chang CL, et al. The clinical significance of antibody screening test including Di^a panel cell in Asian-Mongoloid populations. *J Korean Med Sci* 2003;18: 669-72.
20. Lee SM, Lim YA, Oh JS. An experience of including ID DiaCell Di^a cell in unexpected antibody screening test. *Korean J Blood Transfus* 2005;16:32-7. (이선민, 임영애, 오진숙. 비예기항체 선별검사시 ID-DiaCell Di^a 선별 혈구 사용 경험. *대한수혈학회지* 2005;16:32-7.)
21. Oh DJ, Kim MJ, Seo DH, Song EY, Han KS, Kim HO. The frequency of unexpected antibodies in blood donors and transfusion candidates in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2003;14:160-72. (오덕자, 김문정, 서동희, 송은영, 한규섭, 김현욱. 국내 헌혈자 및 수혈 예정자의 비예기 항체 빈도. *대한수혈학회지* 2003;14:160-72.)