Current Status of External Quality Control for the Classification of Complex Antibodies on the Unexpected Antibody Identification Test

Hee-Jeong Youk¹, Jin Seok Kim¹, Yousun Chung², Sang-Hyun Hwang¹, Heung-Bum Oh¹,
Hyungsuk Kim³, and Dae-Hyun Ko¹

¹Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; ²Department of Laboratory Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

비예기항체 선별 및 동정검사는 치명적인 용혈수혈반응을 예방하기 위한 가장 기본적인 수혈 전 검사이다. 외부정도관리는 수혈 전 검사의 질을 유지하기 위해 필수적인 활동이며 국내에서는 대한임상검사정도관리협회에서 주도적으로 외부정도관리를 시행하고 있다. 비예기항체 선별 및 동정검사에 대해서는 1년에 2차례 특정 항체 특이성을 가진 검체를 제조하여 외부정도관리 참가기관들에게 발송하고 있다. 그러나 최근 복합 항체의 가능성을 배제할 수 없는 검체들에 대하여 오답을 제출하는 기관들이 상당수 있어 문제가 되고 있는 바[1], 저자들은 국내 임상검사실의 외부정도관리 결과를 바탕으로 복합 항체 동정 및 감별능력 현황에 대하여 파악해보고자 한다.

2016년부터 2020년까지 대한임상검사정도관리협회 수혈의학 분야 신빙도조사 결과 중 수혈 특수항체검사-비예기항체 동정검사에 참가한 기관들의 보고된 답안을 대상으로 분석을 시행하였다. 연구 포함기준은 의도된 정답이 복합 항체인 경우 또는 복합 항체를 정답으로 보고한 경우이며, 각 경우에 대해 정답률, 오답률, 및 오답 유형 등을 분석하였다.

분석결과를 Table 1 및 Table 2에 제시했다. 5년 동안 시행된 10차례의 신빙도조사에서 총 20검체에 대한 비예기항체 동정검사가 진행되었으며, 연구 포함기준을 만족하는 경우는 모두 7검체였다. 이 중 의도된 정답은 단일 항체였는데, 복합 항체로 답한 기

관이 있는 경우가 5검체(Table 1), 반대로 의도된 정답은 복합 항체였으나 단일 항체로 답한 기관이 있는 경우가 2검체였다(Table 2). 의도된 정답이 단일 항체였을 경우 정답률은 87.9%~97.5% 수준이었다. 오답의 유형은 항체의 특이성을 다른 항원에 대한 항체로 잘못 동정한 경우, 의도하지 않은 추가 항체를 보고한 경우, 비예기항체의 존재 자체를 검출하지 못한 경우 등 다양하게 나타났다. 2017년 2차와 2019년 2차 모두 항-C 항체가 의도된 정답이었는데 항-E 항체를 같이 보고한 기관이 각각 11기관, 14기관으로 적지 않았다. 두 번의 복합 항체에 대한 정도관리 결과를 살펴보면, 2018년 2차에서 항-C 항체와 항-D 항체를 모두 검출하여야 하는데, 항-D 항체만 검출하거나 비예기항체를 검출하지 못한 기관이 일부 있었다. 특히 2020년 1회차 BBS20-01 검체는 의도된 정답이 항-C 항체와 항-e 항체가 같이 존재하는 것이었는데, 항-e 항체만 단독으로 보고한 기관이 39기관(28.9%)으로 확인되었다.

전체적으로 Rh 계열 항체에서 단일 또는 복합 항체의 구분을 어려워하는 기관이 많은 것으로 나타났다. 이는 Rh CcEe의 항원형 분포상 대개 c 항원 양성인 혈구는 E 항원도 양성이며 e 항원 양성인 혈구는 C 항원도 양성인 경우가 많아 항체 동정을 위한 상용화된 혈구 패널에서 대개 이 두 항원형을 분리하여 패널을 구성하지 않는 경우가 많기 때문이다. 따라서 단순히 혈구 응집의 유무만 감안하여 비예기항체 동정검사를 진행하는 경우는 항-c 항체

Corresponding author: Dae-Hyun Ko

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, E-mail daehyuni1118@amc.seoul.kr

Received: August 13, 2021; **Revised:** August 27, 2021; **Accepted:** August 30, 2021

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. Number (%) of participants and unacceptable responses in domestic external quality assessment for whom the intended responses were a single antibody (2016 to 2020)

Year	Trial	Specimen	Intended response	No. of participants	Acceptable (%)	Unacceptable (%)	Unacceptable responses (N)
2016	1st	BBS-16-01	Anti-Fy(a)	118	115 (97.5)	3 (2.5)	Anti-Fy(a)+anti-N (2) Anti-E (1)
2017	1st	BBS-17-01	Anti-C	122	119 (97.5)	3 (2.5)	Anti-C+anti-S (2) Anti-E (1)
2017	2nd	BBS-17-04	Anti-c	123	109 (88.7)	14 (11.3)	Anti-c+anti-E (11) Anti-c+anti-Jk(b) (1) Not detected (2)
2019	2nd	BBS-19-05	Anti-c	132	116 (87.9)	16 (12.1)	Anti-c+anti-E (14) Anti-E (1) Anti-K (1)
2020	2nd	BBS-20-04	Anti-E	135	133 (98.5)	2 (1.5)	Anti-c+anti-E (2)

Table 2. Number (%) of participants and unacceptable responses in domestic external quality assessment for whom the intended responses were combined antibodies (2016 to 2020)

Year	Trial	Specimen	Intended response	No. of participants	Acceptable (%)	Unacceptable (%)	Unacceptable responses (N)
2018	2nd	BBS-18-04	Anti-C+anti-D	126	123 (97.6)	3 (2.4)	Anti-D (2) Not detected (1)
2020	1st	BBS-20-01	Anti-C+anti-e	135	93 (68.9)	42 (31.1)	Anti-C (2) Anti-e (39) Anti-C+others (1)

만 존재하는 경우와 항-c 및 항-E 항체가 공존하는 경우, 그리고 항-e 항체만 존재하는 경우와 항-e 및 항-C 항체가 공존하는 경우를 구분하기 어려울 수 있다. 이 경우 두 항체의 공존 여부를 배제하기 위한 추가 검사를 실시하여야 항체를 정확하게 동정할 수 있다. 대표적인 수혈의학 관련 기관인 미국혈액은행협회(American Association of Blood Banks)에서도 항체의 특이성이 동정된 후에 단일 항체로 의심되더라도 특정 혈구(selected red cells)와 반응을 시켜 그 특이성을 확정할 것을 권장하고 있고, 특히 복합 항체를 배제할 수 없는 경우에는 더욱 그렇다[2]. 복합 항체를 의심할 수 있는 상황들로는 (1) 항체동정검사 결과를 단일 항체의 반응성으로 설명할 수 없는 경우, (2) 반응성이 혈구에 따라 또는 검사 반응상(phase)에 따라 다른 경우, (3) 단일 항체의 특이성을 확정하기 위한 검사에서 예기치 않은 반응성을 나타내는 경우, (4) 항체 동정용 혈구 패널 전체에 반응을 보이는데 환자나 표현형이 유사한 혈구와는 반응을 보이지 않는 경우 등이 있다[2]. 검사실에서 시행할 수 있는 방법으로 예를 들어 항-C와 항-e가 공존하는지 또는 항-e만 존재하는지 감별이 안 되는 경우, 해당 검체와 C+e- 표현형 혈구를 반응시켜 응집이 일어나는지 여부를 관찰하는 방법이 있다. 또 다른 방법으로는 C+e- 혈구로 검체를 흡착하면 항-e 항체는 제거되어 남은 검체로 비예기항체 동정검사를 다시 시행

하는 방법이 있다. 원하는 표현형의 혈구를 찾기 위해서는 검사실에서 가지고 있는 환자의 잔여 검체에 항원형 검사를 실시하여 찾거나, 수혈용 적혈구의 교차시험용 관포절 일부를 사용할 수 있다. 한국인에서 Rh CcEe 항원형의 분포상 C 항원 양성/e 항원 음성은 0.5%, C 항원 음성/e 항원 양성은 5.2% 존재하므로 이를 감안하여 각 검사실에서 기관별 상황에 맞는 전략을 취하면 될 것이다 [3].

복합 항체를 정확하게 감별하는 것은 수혈 전 검사뿐 아니라 산전 검사에서도 매우 중요하다. 수혈 전 검사로서 항체동정검사를 진행할 경우, 복합 항체 여부가 정확하게 판별이 되지 않더라도 가능한 항원들을 모두 피해서 수혈용 혈액제제를 선택할 수 있으나, 산전 검사에서 동정되는 항체들은 각 항체별로 태아신생아용혈질환(hemolytic disease of the fetus and newborn)의 위험도가 다르기 때문에 복합 항체 여부를 정확하게 구분하지 않으면 산모에게 제대로 된 처치를 하기 어려워질 가능성이 있다. 국내에서 자주 동정되는 비예기항체 빈도 중 복합 항체가 적지 않다는 점을 감안한다면 이러한 점은 더욱 중요하다[4]. 따라서 국내 검사기관들에서 항체동정검사를 시행하면서 복합 항체 여부를 배제하기 어려울 때에는 반드시 그 특이성을 확정하기 위한 추가적인 검사를 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

ORCID

Hee-Jeong Youk <https://orcid.org/0000-0003-3528-7729>
Jin Seok Kim <https://orcid.org/0000-0003-0166-2084>
Yousun Chung <https://orcid.org/0000-0002-5197-6340>

Sang-Hyun Hwang <https://orcid.org/0000-0003-3201-5728>
Heung-Bum Oh <https://orcid.org/0000-0001-6728-4640>
Hyungsuk Kim <https://orcid.org/0000-0002-0574-9200>
Dae-Hyun Ko <https://orcid.org/0000-0002-9781-0928>

REFERENCES

1. Yang JJ, Kim JS, Lim YA, Kim H, Ko DH. Annual report of the Korean Association of External Quality Assessment Service on Transfusion Medicine (2019). *Lab Med Qual Assur* 2020;42:112-20.
2. Er LS, Bailey DJ. Identification of antibodies to red cell antigens. In: Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, editors. Technical manual. 20th ed. Bethesda (MD): Association for the Advancement of Blood & Biotherapies, 2020:389-428.
3. Han KS, Park KU, Song EY. Blood group. In: Han KS, Park KU, Song EY, editors. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:100-9.
4. Ok SJ, Kim SY, Kim IS, Lee EY, Kim HH. Eleven years' experience with unexpected antibody screening tests including a Di(a) cell in transfusion candidates. *Korean J Blood Transfus* 2013;24:64-70.