제 6 장 수혈과 이식

목표

이 장을 공부 한 후에는 다음을 할 수 있어야합니다.

혈액 및 혈액 제제의 수혈시 생물 의학 과학자의 역할을 개개요를 기술한다

혈액 그룹 시스템의 명명 방법을 설명합니다.

ABO 및 Rh 혈액형 시스템의 특성을 기술한다

혈액형이 결정되는 방법을 개략적으로 설명한다

수혈의 부작용 중 일부를 논의한다.

실험실에서 조직 타이핑이 수행되는 방법에 대한 개요를 기술한다

이식 거부시 면역계의 역할을 개요를 기술한다

이식 거부 반응을 결정할 때 MHC 항원의 중요성을 논의한다.

면역 억제에 사용되는 일부 약물의 사용을 개요를 기술한다.

이식편 대 숙주 반응을 일으키는 상황을 기술한다

골수 및 줄기 세포 이식의 용도 설명한다

6.1 서론

수혈은 부상, 질병 또는 수술로 인해 혈액을 잃은 환자의 혈류로 혈액 또는 혈액 제제를 옮기는 것입니다. 수혈되는 혈액이나 성분의 양과 유형은 환자의 필요에 따라 다릅니다. 혈액 및 혈액 제품의 수혈은 일상적이며 일반적으로 부작용과 관련이 거의 없는 안전한 치료 절차입니다. 그러나 이러한 절차의 기초가 수립된 것은 지난 100 년 정도 밖에되지 않았습니다. 마찬가지로 병이 있거나 비기능적인 조직을 대체하기 위해 한 개체에서 다른 개체로의 장기 및 고형 조직의 이식은

이제는 잘 확립되어있다. 그러나 1954 년에 처음 성공적 신장 이식이 현재 사용 가능한 조직 이식의 길을 닦은 지 50 년이 조금 지나지 않았습니다. 골수 및 줄기 세포의 이식으로 인해 수혈과 이식의 두 분야가 더욱 가까워졌습니다.

이 장에서는 수혈 과학자의 역할에 대해 설명하고 혈액 그룹을 결정하기 위해 사용되는 여러 혈액 그룹 시스템의 생화학적 및 유전적 기초를 논의합니다. 또한, 수혈의 부작용과 태반을 통해 전달되는 태아 적혈구에 대한 항체가 태아가 태아에 초래하는 결과에 대해서도 설명합니다. HLA 시스템의 유전학, 조직 거부 반응을 자극하는 단백질을 암호화하는 일련의 유전자 (제 4 장)와 함께 조직 이식 거부에 대한 면역학적 근거에 대한 증거도 조사될 것입니다. 이 장에서는 또한 면역 억제 요법으로 조직 거부 반응을 예방할 수 있는 방법을 검토하고, 이식 대 숙주 질환 (GVHD)을 초래하는 상황을 검토하고, 줄기 세포의 이식을 포함하는 비교적 새로운 치료법에 대한 GVHD의 결과를 고려합니다

6.2 수혈을 위한 혈액 및 혈액 제품

실험실에서 생물의학 과학자의 역할은 환자에게 수혈되는 혈액 및 혈액 제품이 안전한지 확인하는 것입니다. 안전을 확보하기 위해 혈액을 검사하여 혈액 그룹을 확인하고 유해한 미생물로 오염되지 않았는지 확인합니다. 또한, 수혈 혈액에 수혈자의 적혈구를 파괴하고 사망을 유발하는 항체가 포함되어 있지 않은지 확인합니다.

사고 또는 수술로 인해 혈액이 없어지면 혈액 수혈이 필요합니다. 수혈을 필요로 하는 수술 절차에는 간 및 심장과 같은 장기의 이식이 포함되며, 이로 인해 중대한 출혈이 발생할 수 있습니다. 혈액은 또한 빈혈과 같은 특정 질병을 치료하기 위해 투여 될 수 있습니다. 혈장은 상당한 양의 체액을 잃어 버린 심한 화상 환자나 출혈 질환을 치료에 수혈 될 수도 있습니다. 혈우병(13 장) 치료를 위한 Factor VIII, 특정 면역 결핍 장애 (제 5 장)를 치료하기 면역 글로불린 (immunoglobulins)과 같은 혈장제제가 제공 될 수 있습니다. 혈소판 농축제는 또한 출혈 질환 치료에 사용됩니다 (그림 6.1).

영국에서는 백혈구가 포함 된 혈액이 표 6.1 에서처럼 여러 가지 이유로 더 이상 수혈되지 않습니다. 혈액 백혈구에는 존재하지만 적혈구에는 존재하지 않는 주요 조직 적합성 복합체 (MHC) 항원에 대한 감작은 나중에 이식이 필요한 경우 어떤 결과들을 초래할 수 있고, 면역 기능이 저하 된 개체에서 GVHD가 치명적인 결과를 초래할 수 있습니다. 따라서 백혈구는 혈액 수집 후 몇 시간 내에 제거됩니다. 백혈구 특이적 필터를 통해 혈액을 걸러 내는데, 백혈구를 걸러 내고 작은 적혈구 나 혈소판은 걸러 내지 않습니다. 이러한 과정을 leukodepletion이라고하며 백혈구 수가 5x106 per dm3 미만으로 감소시킵니다. 혈액에 남아있는 백혈구의 수는 혈구 미터로 계산하거나 유동 세포 계측기 를 사용하여 평가할 수 있습니다(Box 6.1).

그림 6.1 일부 혈액 제품 : (A) 혈장 (B) 적혈구 및 (C) 혈소판. 영국 맨체스터 혈액 수혈 서비스 제공

6.3 혈액 그룹 시스템의 발견

17 세기 이후로 개인간의 혈액 수혈은 급속하고 치명적인 결과를 초래할 수 있음이 알려졌다. 다행히 1900 년에 Landsteiner (1868-1943)는 적혈구의 특성과 혈장에서 적혈구 항원에 대한 특이 항체의 존재 여부에 따라 개인이 다른 그룹으로 분류 될 수 있음을 발견했습니다. 이러한 발견은 혈액의 일상적인 안전한 수혈을 위한 토대를 마련했습니다. Landsteiner는 여러 개인으로부터 혈액을 채취하여 적혈구를 혈장에서 분리했습니다. 그는 개인들의 적혈구와 혈장을 가능한 모든 조합으로 섞어 특정 조합 만이 적혈구의 응집을 일으킨다는 것을 보여 주었다 (그림 6.2). 이러한 응집 패턴은 Landsteiner가 A, B 및 O로 명명한 다른 혈액 그룹이 있음을 보여주었습니다. 1902년에는 von Decastelo (1872-1960) 및 Sturli (1873-1964)가 그는 AB라고 이름 붙인 네 번째 혈액형을 발견했습니다. 치명적인 수혈은 부적합한 혈액이 수혈되어 발생한 것이 명백햐게 되었고,

그림 6.2 적혈구 항체에 의한 적혈구의 응집.

BOX 6.1 유동 세포 계측기

유동 세포 계측기 (Flow cytometer, 그림 6.3)는 혼합 된 개체군에서 동시에 여러 가지 성질의 세포들을 분석 할 수 있는 도구입니다. 분석 할 세포들은 용액 줄기속에서 단일 세포로 광원을 통과한다. 이것은 일반반적으로 50-300 μm의 작은 구멍을 통하여 외피 액체를 물줄기처럼 통과시킴으로서 가능해진다. 샘플은 오리피스를 통과하면서 외피 액체에 주입됩니다. 외피 액체 유속이 적당하면 시료와 외피 액체가 혼합되지 않습니다 (그림 6.4). 셀이 레이저 빔에 의해 조명됨에 따라 빛의 일부가 산란됩니다. 산란 된 빛은 두 개의 탐지기에 의해 동시에 탐지됩니다. 하나는 측면 산란, 즉 입사 광선으로부터 90 ° 편향된 광을 측정합니다. 다른 하나는 입사 광선으로부터 최대 10o의 순방향으로 산란 된 빛을 감지합니다. 이것은 전방 산란입니다. 전방 및 측방 산란의 강도는 세포의 크기 및 형태와 관련되어있다. 전방 산란은 셀의 표면 특성에 민감하지만 측면 산란은 셀의 입자성에 더 민감합니다. 따라서 혼합 된 세포 집단은 이러한 측정에 기초하여 분석 될 수있다.

그림 6.3 유동 세포 계측기. http://flowcyt.cyto.purdue.edu/ flowcyt / educate / photos / flowware / fwarepre.htm에서 획득

그림 6.4 흐름 셀의 도식. 자세한 내용은 본문을 참조하십시오.

수혈이 동일한 혈액 그룹 일 때이 절차가 성공적이었습니다. Landsteiner는 ABO 혈액형 시스템의 발견으로 1930 년 노벨 생리 의학상을 수상했습니다. Landsteiner는 나중에 Rh 시스템을 비롯한 다른 혈액형 시스템을 발견했습니다. 그 이후로 표 6.2에 보이는 바와 같이 수많은 다른 시스템이 발견되었습니다.

전방 및 측방 산란에 추가해서, 세포는 세포 집단의 특징 인 단백질에 대한 형광 항체로 염색 될 수있다. 예를 들어, 혼합 된 림프구 집단에서는 T 림프구 (4 장)가 CD3 마커에 형광 항체로 염색 될 수 있습니다. 이것은 T 림프구가이 단백질을 갖지 않는 B 림프구와 구별되게합니다. 세포가 레이저 광선에 비춰지면서 T 림프구가 형광을 발하게되며,이 형광은 적절한 필터를 사용하여 추가 감지기에 의해 수집 됩니다. 형광의 강도는 세포 표면의 CD3 양과 관련이 있습니다 (그림 6.5). 고유한 마커 단백질에 대한 항체로 염색되고 항체가 다른 형광 분자에 접합되는 경우 여러 집단을 동시에 구별하는 것도 가능합니다. 따라서, 보조 T 림프구 (TH 세포)는 CD4에 대한 형광 염색 항체로 염색 될 수 있습니다. 동시에 모든 T 세포는 다른 형광 색소에 접합 된 CD3에 대한 항체로 염색 될 수 있습니다. 유동 세포 계측법에 의한 분석은 작은 림프구의 4 가지 집단, 즉 CD3-와 CD4-, 아마도 BC 림프구, CD3 +와 CD4-, 아마도 TC 림프구, 아주 작은 개체군인 CD3-와 CD4 +, , 및 CD3 + 및 CD4 +, 즉 TH 세포f를 나타내게죌 것이다 (그림 6.6). 유세포 측정기는 병리 과학의 여러 측면에서 사용됩니다. 수혈시, 예를 들어 태반 출혈 후 모체 순환에서 태아 적혈구의 수를 측정하는 데 사용할 수 있습니다. 이식시 교차 시험 (6.11 절)의 결과를 평가하는 데 사용할 수 있습니다.

그림 6.5 T 및 B 림프구가 유동 세포 계측기에서 어떻게 구별되는지를 보여주는 다이어그램

그림 6.6은 림프구의 이중 염색이 유동 세포 계측기에서 여러 세포 집단을 구별하는 데 어떻게 사용될 수 있는지 보여주기위한 도식입니다. 셀은 다이어그램의 '점'으로 표시됩니다. 자세한 내용은 본문을 참조하십시오.

표 6.2. 이 혈액형 시스템에는 국제 수혈 학회 (ISBT)라는 번호가 지정되어 있으며, 이러한 약어는 일반 약어와 함께 표시됩니다. 이 장에서는 모든 혈액형에 대해 논의하기에 충분한 공간이 없으며 가장 큰 임상 적 중요성을 가진 사람들 만 논의 할 것입니다.

이 혈액형 시스템들에는 국제 수혈 학회 (ISBT)에 의해 번호가 지정되어 있으며, 이러한 번호들은 일반적인 약어와 함께 표시됩니다. 이 장에서는 모든 혈액형에 대해 논의하기에 충분한 공간이 없으며 가장 큰 임상 적 중요성을 가진 것들만 논의 할 것입니다.

Table 6.2 ISBT Human blood group systems

6.4 ABO 혈액형 시스템 (ISBT 001)

ABO 혈액형 시스템은 적혈구의 표면에 존재하는 서로 다른 유형의 항원에 따라 사람들을 A, B, AB 및 O의 네 가지 주요 혈액 그룹 중 하나로 분류합니다. 이 혈액 집단의 빈도는 다른 집단 간에 다양하다 (표 6.3).

표 6.3 다른 종족 집단의 A, B, AB 및 O 혈액 군의 빈도 (%)

ABO 시스템의 항원

ABO 혈액 그룹을 결정하는 항원은 세포 표면 당지질과 당 단백질의 올리고당 성분입니다. 이 당은 적혈구 막에서 돌출 된 올리고당 체인에 추가되어 있습니다 (그림 6.7). 19 번 염색체에 위치한 H 유전자는 말단 갈락토오스에 L- 푸코오스를 첨가하여 H 항원을 형성하는 L- 푸코실전이효소를 암호화한다. 혈액형 O 개체에서 H 항원은 적혈구 및 다양한 다른 세포에서 발견됩니다. 혈액형 A와 AB의 사람들은 염색체 9에 코딩 된 A 유전자를 가지고 있습니다. 이 유전자는 H 항원의 말단 갈락토오스에 N- 아세틸갈락토사민을 첨가하여 A 항원을 형성하는 N- 아세틸갈락토사미노전이효소를 암호화합니다. 이 항원은 혈액형 A 및 AB의 개체의 적혈구에서 발견됩니다. A 유전자에 대립 유전자 인 B 유전자는 H 항원의 말단 갈 락토 오스에 D- 갈락토오스를 첨가하여 B 항원을 형성하는 D- 갈락토실전이효소를 암호화한다. 이 항원은 혈액형 B 및 AB 개체의 적혈구에서 발견됩니다. A 유전자와 B 유전자에 대립 유전자인 O 유전자는 단백질을 생산하지 않는 것처럼 보이며, 즉 침묵하는 유전자입니다. A, B, O 유전자는 Mendelian 방식으로 유전되며 (15 장) A와 B는 걸덩우성이다. ABO 시스템에서 다른 표현형을 결정하는 유전자형이 표 6.4에 나와 있다.

표 6.4 ABO 시스템의 유전형과 표현형

백인의 약 75 %가 A, B 및 H 항원 (혈액형에 따라 다름)을 용해성(물에 녹는) 단백질에 부착시키고 이를 타액 및 기타 체액으로 분비하며 분비자로 알려져 있습니다. Secretor의 상태는 19 번 염색체상의 SECRETOR 유전자에 의해 암호화 된 fucosyl transferase의 발현에 의존합니다. 과거에는 분비 된 ABH 항원의 존재 유무가 개인 확인을 위한 법의학에 사용되었습니다.

ABO 혈액 그룹 시스템의 항체

ABO 비호환 혈액의 수혈은 개인이 해당항원에 대한 혈장 항체를 가지고 있기 때문에 문제를 일으킵니다. 따라서 혈액형 A의 사람들은 B 항원에 대한 항체를 가지고 있고 혈액형 B를 가진 사람들은 A 항원에 대한 항체를 가지고 있습니다 (표 6.5). 혈액형 AB의 사람은 항체가 없지만 혈액형 O의 사람은 둘 다 가지고 있습니다. 이 항체는 상보적 그룹의 적혈구를 응집시킵니다. 상이한 ABO 유형의 혈청 및 적혈구가 시험 관내에서 혼합 될 때의 응집 패턴이 표 6.6에 나와 있다.

Table 6.5 Antibodies of the ABO system

표 6.6 서로 다른 ABO 유형의 혈청과 세포가 혼합 된 혈구 응집의 패턴

ABO 항원에 대한 항체는 일반적으로 IgM 종류에 속하지만 IgG 항체 (4 장)가 발견될 수 있습니다. IgM 항체는 세포의 효과적인 응집제이자 보체 활성제인 5 량체 분자입니다. 적혈구를 응집시키기 때문에 이소헤마글루티닌 (isohemagglutinins)이라고도 불리는 이 항체는 사람들이 부적절한 그룹의 혈액으로 '면역화돠지 안았어도' 존재하므로 '자연 항체'라고도합니다. 실제로 혈액형 항원은 일부 일반적인 박테리아에서도 발견되며 감염 후 생성되는 항체는 혈액형 항원과 교차 반응 할 수 있습니다. 물론 사람들은 면역학적 내성 때문에 자신이 표현한 항원에 항체를 만들지 않습니다 (5 장).

ABO 비호환 수혈의 결과

부적합 수혈의 예는 수혈자인 A형의 환자가 혈액형 B 인 기증자로부터 혈액을 받을 때입니다.이 경우 수혈자의 혈장에 들어있는 항 B 항체는

수여자 적혈구에 결합하여 보체를 활성화시킨다. 이로 인해 수여된 혈액에서 수십억 개의 적혈구가 동시에 용해됩니다. 동시에, 기증 된 혈액에서 항 -A 항체의 제한된 양은 수혜자의 적혈구에 결합하여 이들을 용혈시킨다. 급성 혈관 내 용혈이라 불리는 많은 적혈구의 용해는 많은 헤모글로빈을 방출하여 급성 신부전 및 쇼크를 일으킵니다. 이것은 심각한 임상 결과를 가져 오며 실제로 약 10 %의 경우에 치명적입니다. 헤모글로빈의 방출로 인한 문제 외에도, 방출 된 적혈구 막의 파편은 혈액 응고 시스템을 개시하여 전면적 혈관 내 응고 (DIC)를 유도 할 수 있습니다. 호환되지 않는 수혈의 결과는 관련된 혈액 그룹에 따라 다를 수 있습니다. 예를 들어 다른 혈액형 시스템의 일부에 대한 항체는 지연된 혈관 외의 용혈을 초래할 수 있습니다. 수여된 세포의 느린 파괴는 헤모글로빈 농도를 감소시킬 수 있으며, 환자는 발열과 전반적인 부작용을 겪습니다. 호환되지 않는 헌혈를 하는 것은 흔히 헌혈 후 오류 때문에 발생하며 드물게는 혈액의 불일치(혈액형의 오인)로 인한 경우도 있다.

6.5 Rh 혈액 그룹 시스템 (ISBT 004)

Rh 혈액형 시스템은 적혈구가 Rh 항원을 가지고 있는지 여부에 따라 Rh 양성 그룹과 Rh 음성 그룹으로 분류합니다. Landsteiner와 Wiener는 1940 년에이 시스템을 발견했습니다. 이들은 히말코 원숭이의 적혈구에 대해 기니아 피그에서 생성 된 항혈청이 뉴욕의 백인 피 기증자의 85 %와 반응한다는 것을 보여주었습니다. 혈액형 항원의 Rh 시스템은 마치 단일 항원 인 것으로 종종 기술됩니다. 그러나 그것은 RHD와 RHCE의 두 가지 유전자에 의해 특정화 된 복잡한 일련의 항원으로 구성됩니다. 전자는 D 항원을 발현하는 RhD 단백질을 암호화하고 후자는 C 또는 c 항원, E 또는 e 항원을 함께 갖고 있는 RhCcEe 단백질을 암호화한다. 한때 D 항원이 없을 때 다른 항원, 즉 'd'항원이 존재한다고 생각되었다. 이제는 d 항원이 존재하지 않는다는 것이 확인되었습니다. 그러나 이 용어는 여전히 D 음성 표현형을 나타내는 데 사용됩니다.

개인은 각 부모로부터 유전자 집합을 물려받습니다. 가능한 haplotype (haploid genotypes)은 표 6.7에 표시되어 있습니다. 여기서 'd'는 RHD 유전자의 부족을 나타내는 데 사용됩니다. Fisher 시스템의 명명법에서는 각 Rh haplotype에 코드가 지정됩니다. 가장 일반적인 유전형은 표 6.8에 나와있다. 개인이 D 항원을 가지고 있다면 RhD 양성이라고합니다. 따라서, 가장 일반적인 유전자형 중에서 유일하게

도표 6.7 Rh 혈액 그룹 체계의 Haplotypes

표 6.8 Rh 혈액형 시스템의 가장 일반적인 유전형 (백인)

RhD 음성 인 사람은 유전자형 dce / dce (또는 피셔 코드를 사용하는 rr)를 가진 사람이며 이들은 백인의 15 %를 구성합니다. RhD 음성 인 개체는 일반적으로 D 항원에 대한 항체가 없습니다. 그러나 Rh 양성 개체의 혈액으로 수혈을 받으면 감작될 수 있습니다. 예를 들어 DCE / DCE 개체의 혈액으로 수혈되는 유전자형 dce / dce를 가진 사람은 C, D 및 E 항원에 대한 항체를 만들 수 있지만 항 -D 항체가 가장 일반적입니다.

신생아의 용혈성 질환

신생아의 용혈성 질환 (HDN)은 빈혈, 비장 비대, 간 비대 및 부종을 특징으로하는 중대한 질병입니다. 이 상태는 태반을 통과하는 모계 항 - 적혈구 항체의 전달에 의해 유발됩니다. 이 상태는 RhD 음성 인 여성의 자식들에서 발생할 수 있습니다. 이러한 여성들은 RhD 양성 아이를 낳을 때 RhD 항원에 민감해질 수 있습니다. 출생시, 아기의 혈액 중 일부가 모체 혈액 순환에 들어갈 수 있으며, 어머니는 항 -D 항체를 생성하는 반응을 합니다. 이것은 그 아이 자체에게 어떤 임상적인 결과도 초래하지 않지만, 다음 임신 동안 태아가 RhD 양성이면 문제를 일으킬 수 있습니다. Rh 항원에 대한 항체는 임신 중에 IgG 클래스이기 때문에 임상적으로 중요합니다. 따라서 그들은 태반을 통과하여 태아 적혈구에 결합 할 수 있습니다. Rh 항체는 IgG이지만, 보체를 활성화시키는 것처럼 보이지는 않습니다. 그 대신, 항체가 코팅 된 적혈구는 단핵 세포와 대식세포에 있는 IgG의 Fc 부분 (4 장)의 수용체에 결합한다. 이것은 면역 부착으로 알려진 현상이다. 이것은 혈액이 비장과 간을 통과 할 때 발생합니다. 이 기관에서 항체가 코팅 된 적혈구의 흡수 및 그 후의 파괴는 혈관 외 용혈로 알려져 있습니다.

두 번째 또는 그 다음 아이에 대한 결과는 산모의 감작의 정도와 그로인한 순환하는 항체의 양에 달려 있습니다. 자궁에서 태아 적혈구가 파괴되면 태아 빈혈과 고빌리루빈 혈증이 생길 수 있으며 이는 혈액 내 빌리루빈 과다를 초래할 수 있습니다 (제 13 장). 혈청 빌리루빈의 농도는 용혈 정도를 나타낸다. 상당한 수준의 빌리루빈을 갖고 태어난 아기는 뇌에서 지용성 빌리루빈의 축적으로 커닉테르스 또는 뇌 손상을 입을 것입니다. 아기에게는 빌리루빈을 파괴하는 데 도움이 되는광선 요법이 필요할 것입니다 (11 및 13 장).

빈혈이 심하면 태아는 심부전이나 태아 전체의 극심한 부종인 태아 수종으로 사망 할 수 있습니다. 이로 인해 자연 유산이 될 수 있습니다.

장기간 임신된 아이는 사산일 수 있다. HDN으로 살아 태어난 아이의 간장과 간장이 상당히 커져서있고 이들 기관에서 적혈구가 파괴됩니다. 아기는 또한 혈소판 기능 손상으로 인한 출혈을 나타내는 안면 발진이 있을 수 있습니다. HDN의 가장 일반적인 원인은 RhD 항원에 대한 항체이지만 다른 항원에 대한 항체 (예 : 항체가 IgG 클래스인 경우 혈액형 A 또는 B 항원에 대한 항체)로 인해 발생할 수도 있습니다. 또한 Rhc 항원 및 Kell 혈액형 항원 (6.6 절)에 대한 항체도 포함될 수 있습니다. 영국 및 다른 선진국의 모든 임산부는 임신 초기 12-16 주에 초기 병원 예약시 ABO 및 Rh 상태를 확인합니다. 그들은 또한 항 -D, 항 -c 또는 항 - Kell (6.6 절)을 검사하고, 이들이 존재할 경우 그 농도는 임신 후반기 동안 정기적으로 모니터 될 것입니다. 임상적으로 중요한 항체의 수치가 상승하기 시작하면 임상적 개입이 필요할 수 있습니다. 국제 단위 (IU) cm-3 4IU이하의 항 D 농도는 HDN을 유발하지 않을 것이며, 4-15 IU cm-3 사이의 사람들은 HDN의 중간 위험을, 15 IU cm-3 이상의 값은 높은 HDN의 위험이 있다.

HDN 예방법

Rh 감작에 의한 HDN의 발생을 크게 줄인 Rh 감작 예방 예방법이 1970 년대부터 사용되어 왔습니다. 이 치료법은 RhD 양성 아기가 출생 한 지 72 시간 이내에 적어도 500IU의 항 -D 면역 글로블린을 근육 내로 주사하는 것을 포함합니다. 투여된 항체는 모체 순환계에 들어간 아기의 모든 적혈구에 결합하여 그들을 파괴하여 모체가 항체를 만들지 못하게 합니다. 2002 년 영국 NICE (National Excellence Institute for Clinical Excellence)는 예를들면 태반 출혈에 의해 발생하는 분만전 갑작을 예방하기 위해 항 -D 항체를 만들지 않은 Rh 임신 여성에게 출산 전 예방 접종을 정기적으로 제공해야한다고 권고했다.

직접 항 글로불린 검사 및 클레이하우어 검사

이전에 Direct Coombs 검사로 알려 졌던 직접 항 글로불린 검사 (DAT)는 모체 항체가 아기의 적혈구에 존재하는지 확인하기 위해 수행됩니다. 이들이 존재하면, 아기의 적혈구 샘플이 항 인간 글로불린 (antihuman globulin)으로 알려진 IgG에 대한 항체에 의해 응집 될 것입니다 (그림 6.8).

Kleihauer 검사는 Kleihauer-Betke 염색법을 사용하며 모체 혈액 순환에 들어간 태아 혈액의 부피를 측정하는 방법입니다. 대부분의 경우, 들어간 부피는 4 cm3 미만이며 이 부피의 적혈구를 제거하기 위해서는 500 IU의 Anti-D로 충분합니다. 그러나 1 % 미만의 여성의 경우 태아 혈액의 양이 많아지고 따라서 어머니는 이 양의 항 -D보다 더 많은 양을 필요로 합니다. Kleihauer 검사는 출산 2 시간 후 모체 혈액 샘플에서 수행됩니다. 시험의 원리는 성인 적혈구의 헤모글로빈이 산으로 용출 될 수있는 반면 태아 적혈구의 헤모글로빈은 산성 용출에 내성이 있다는 것입니다. 산모 혈액의 도말을 헤마톡 실린과 염산 용액 (pH 1.5)에 넣고 에오신으로 대조 염색한다. 임산부의 적혈구는 창백한 ‘유령‘(희미한 세포)으로 나타나지만 태아 적혈구는 에오신으로 분홍색으로 변하고 백혈구는 푸른 색으로 변색된다 (그림 6.9). 태아와 모체 세포의 비율은 혈액 순환계에 들어간 혈액의 양을 나타내는 지표입니다. 태반 출혈이 의심되는 경우 임신 중에도 이 검사를 시행 할 수 있습니다.

Margin Note 6.1 HDN 및 ABO 시스템

Anti-A 및 Anti-B가 IgM 클래스 인 경우 신생아의 용혈성 질환은 ABO 시스템 내에서 발생하지 않습니다. 이것은 IgM이 태반을 통과하지 않기 때문입니다. 또한 혈액형 A, RhD가 음성 인 여성은 혈액형 B, RhD 양성 태아에게 민감해질 가능성이 적습니다. 태아 적혈구가 출생 후 혈액 순환에 들어갈 때 그녀의 항 -B 항체가 RhD에 과민성이 생기기 전에 태아 적혈구를 파괴하십시오.

그림 6.8. 직접 항 글로불린 검사를 보여주는 개략도. 자세한 내용은 본문을 참조하십시오.

그림 6.9 클리어 하우어 테스트의 결과. 어두운 염색 된 적혈구는 태아 세포입니다.

6.6 다른 혈액 그룹 시스템

루이스 혈액 그룹 시스템 (ISBT 007, 기호 Le)은 적혈구에 존재하는 루이스 항원 Lea와 Leb와 관련되어 있습니다. 그러나, 이러한 항원은 세포막의 필수 부분은 아니지만 적혈구 막에 가역적으로 흡착되는 가용성 혈장 단백질입니다. 따라서 2 세 이상 소아의 적혈구에는 성인 수준이 있지만 결합 항원 수준은 다양합니다.

Lea와 Leb 항원은 단일 유전자의 다른 형태의 산물이 아니라, 1 형 전구체인 올리고당으로 알려진 올리고당에 푸코오스 잔기를 부착시키는 fucosyl transferase의 다른 작용으로 발생합니다. fucose가 subterminal 위치에 추가되면 Lea 항원을 생산하는 반면 말단 위치에 부착하면 Leb 항원이 생성됩니다. 백인 인구의 약 72 %가 Le (a- b+), 즉 Lea가 없지만 Leb가 있고, 22 %가 Le (a+ b-)이며, 6 %는 두 항원이모두 없습니다. Le 항원에 대한 항체는 대개 IgM 종류이며, 태반을 통과하지 않기 때문에 HDN을 유발하지 않습니다.

혈액형 항원 (ISBT 008, FY)의 Duffy 시스템은 6 가지 항원으로 구성되며, 그 중 Fya와 Fyb는 수혈 반응에서 가장 중요합니다. 이 항원은 적혈구 막 단백질에서 발현되며 말라리아 기생충의 부착 부위를 형성합니다 (2 장). 따라서 혈액형 항원을 발현하지 않는 Fy (a-b-) 개체는 말라리아 영역에서 선택적 잇점을 갖는다. 아프리카계 흑인의 68 %는 이 형이며 백인에서 드문 표현형입니다. Duffy 항원에 대한 항체는 IgG 클래스에 속하며 HDN을 유발할 수 있습니다.

Kidd 항원 (ISBT 009, 기호 JK)은 요소 수송과 관련된 막 당 단백질에서 발현된다. Jka 및 Jkb 항원은 공동우성 유전자의 쌍 (copominant pair)의 발현에 기인한다. 백인의 약 27 %, 흑인의 57 %가 Jk (a + b-)이며 백인은 50 %, 흑인은 34 %가 ​​Jk (a + b +)입니다. Jk (a-b +) 표현형은 백인의 23 %와 흑인의 경우 9%만에서 발견되는 반면에, Jk (a-b-) 표현형은 두 집단 모두에서 드물다. Jka 및 Jkb에 대한 항체는 IgM 또는 IgG 클래스에 속하며 가벼운 형태의 HDN을 유발할 수 있습니다.

Kell 혈액형 시스템 (ISBT 006, KEL 기호)은 적혈구 막의 당 단백질로 발현되는 24 개의 항원으로 구성됩니다. 항원 K (이전의 Kell)는 면역원성이 높고 IgM 또는 IgG 항체가 수혈 환자에게 흔합니다. 유사하게, 수혈 환자에서 특이 항체가 드물기는하지만, k (구 Cellano)라는 대립 유전자에 대한 항체도 HDN을 유발할 수 있습니다.

6.7 혈액 그룹의 실험적 결정

혈액 그룹을 결정하기 위한 전통적인 방법은 항체에 의한 적혈구의 응집에 의존하는데, 일반적으로 응집법 (hemagglutination)이라고합니다. 적혈구 응집은 유리 현미경 슬라이드 또는 응집 패턴이 적혈구 침강과 쉽게 구별되는 미세 적정 플레이트에서 수행 할 수 있습니다. 최근에는 혈구 응집을 검출하기 위해 Diamed 타이핑 시스템의 사용이 증가하는 추세다. 이것은 플라스틱 '카드'에 있는 개별 튜브에 들어있는 젤속에 단일 클론 타이핑 항체를 포함시켜 사용하는 시스템입니다. 세포가 항체에 첨가되고 카드가 원심 분리됩니다. 응집이 일어난 곳에서 응집체는 겔의 상부에 남아있는 반면, 비 응집 된 세포는 겔을 통해 바닥으로 침강합니다 (그림 6.10). 현재 대부분의 수혈 연구소는 혈액 분류 및 호환성 테스트에 젤 기술을 사용합니다.

어떤 기법을 사용하든간에 ABO 그룹과 같은 혈액형은 알려진 항원 에 대한 항체(이 경우에는 항 -A 및 anti-B)와 함께 개인의 적혈구를 항온 처리하고 또한 알려진 혈청의 적혈구와 A, B, AB 또는 O 혈액 그룹이라고 알려진 개인 혈장을 혼합하여 결정됩니다 . 보이는 혈구 응집의 패턴은 혈액 그룹의 결정을 가능하게합니다. 혈구 응집은 적혈구 항원에 대한 항체가 세포를 가교 결합시켜 가시적 인 응집체를 형성 할 때 발생합니다. 혈장 응집의 정도는 온도, pH 및 배지의 이온 강도에 달려있다. 낮은 이온 강도의 식염수 (LISS)에서 응집이 잘 일어납니다. 적혈구는 순 음전하를 띠고 반발력으로 보통 약 20 nm 떨어져있다. 항체가 적혈구에 결합하면 감소된 표면 전하가 세포가 응집되도록합니다. 응집은 적혈구의 직접적인 응집을 유발할 수있는 IgM 항체로 가장 효과적으로 일어납니다. IgG 항체로 직접 응집을 얻으려면 보통 소 혈청 알부민을 배지에 넣어야하는데, 이것은 적혈구의 전하를 은폐하여 서로 가까이 가게합니다. 음전하를 줄이는 또 다른 방법은 단백 분해 효소를 사용하여 전하를 운반하는 표면 단백질을 제거하는 것입니다. 항체를 첨가하기 전에 효소를 적혈구에 첨가하거나 모든 성분과 함께 첨가 할 수 있다. 폴리 브렌 (polybrene)과 같은 폴리이케이셔닉 폴리머 (polycationic polymer)는 또한 적혈구의 음전하를 감소시킵니다.

항 글로불린 검사 (6.5 항)는 비 응집성 적혈구 특이 적 IgG로 코팅 된 적혈구를 응집시키는 항 인간 글로불린 (AHG)의 능력을 사용합니다. 이것은 직접 항 글로불린 검사 (DAT)에서 적혈구 항체로 이미 코팅 된 적혈구를 검출하는데 사용되거나, 시험 관내에서 항체와 함께 배양 된 세포에서 사용될 수 있습니다 (그림 6.8 참조).

그림 6.10 혈액 그룹 결정을위한 Diamed 젤 카드 시스템. 응집 된 세포는 젤을 통과하지 않습니다. 여기에 표시된 혈액 그룹은 튜브 1과 3에서 응고가 발생한 처음 3 개의 튜브로 표시되는 Rh +입니다. AHG는 항 인간 글로불린입니다 (6.5 절).

6.8 수혈 반응에서의 보체의 역할

제 4 장에서 면역원 제거에서 보체의 '유익한'역할이 논의되었다. 보체의 활성화는 또한 면역과민반응의 일부 형태와 관련이 있으며 자가 면역 질환과 관련된 몇 가지 문제를 일으킬 수 있습니다 (5 장). 그러나 그것이 항체의 작용을 증폭 시킨다면, 보체는 수혈 반응과 관련된 많은 문제를 일으킬 수 있습니다. 따라서, 보체는 감작된 적혈구, 즉 항적혈구 항체로 코팅된 적혈구의 용해를 일으킨다.

보체 활성화를 위한 고전 경로는 IgG 또는 IgM이 에피토프 (이 경우에는 적혈구 막)에 결합할 때 개시된다. 항체은 항 -A 또는 항 -B 의 경우와 마찬가지로 IgM 이거나 또는 Rh 항원에 대한 항체와 마찬가지로 IgG일 수 있습니다. 에피토프에 대한 항체의 결합은 IgG 또는 IgM의 Fc 영역에서 구조적 변화를 유도하여 C1 단백질의 결합을 허용한다. C1은 C1q, C1r 및 C1s라고 불리는 3 개의 느슨하게 결합된 단백질로 구성됩니다. C1q는 큰 단백질이며 항체의 여러 Fc 영역에 결합 할 수 있는 몇 개의 결합 부위를 가지고있다 (그림 6.11). 그것은 이들 부위 중 적어도 2 개가 보체를 활성화시키기 위해 세포 표면상의 인접한 Fc 부위에 결합 할 것을 요구한다. 이러한 이유로, 분자당 몇 개의 Fc 영역을 갖는 IgM은 활성화 보체에서 IgG보다 더 효율적이다. 실제로, 단일 IgM 분자가 보체를 활성화시킬 수 있지만 활성화에 필요한 밀도를 달성하기 위해서는 약 1000 분자의 IgG가 필요합니다. C1q의 결합은 C1r을 활성화시키고 이것은 C1s를 활성화시켜 단백질 분해 활성을 갖게 한다 (그림 6.12). C1s는 두 개의 기질을 가지고 있습니다 : C4와 C2는 각각 C4a, C4b와 C2a와 C2b의 두 조각으로 가수 분해됩니다. 단백질 C4b 및 C2a는 각각의 경우 더 큰 단편이며, 결합하여 새로운 단백질 분해 효소 인 C4b2a를 형성한다. 단일 효소 분자는 다수의 생성물 분자를 생성 할 수있다. 따라서 제한된 수의 항체 분자에 대해, C4b2a의 많은 분자가 형성된다. 왜냐하면 효소 단계가 증폭을 일으킬 수 있기 때문이다. C4b2a는 C3를 2 개의 단편 즉 더 큰 C3b 분자 및 C3a.으로 절단하는 고전 경로 C3 전환 효소 (제 4 장)이다 : 전자는 표적 세포막에 결합하여 그기에서 C3 전환 효소의 분자에 결합하여 C5 전환 효소를 형성 하고 C5 전환 효소는 C5를 가수분해하여 C5a 및 C5b로 전환시킨다. C5b는 세포막에 결합하여 멤브레인 어택 복합체 (MAC)의 형성을 위한 부위를 형성합니다. 이것은 C5b, C6, C7, C8의 단일 분자와 C9의 여러 분자로 구성된 커다란 원통형의 소수성 구조입니다. 그것이 막에 삽입 될 때, 그것은 약 10 nm 직경의 기공을 형성한다. 증폭이 각 효소 단계에서 일어나기 때문에, 표적 세포 막은 MACs로 덮일 수 있다 (그림 6.13). MACs는 작은 이온이 세포막을 가로 질러 평형을 이루도록하여 세포 내의 삼투압을 증가시켜 물이 세포막을 통해 세포로 이동하여 세포가 용해되도록합니다. 시험 관내에서 이것은 적혈구의 흐린 현탁액이 갑작스럽게 투명해지는 것을 볼 수 있습니다. 생체 내에서 몇몇 조절 단백질은 적혈구의 직접적인 용해를 예방할 수 있습니다. 대신, 세포는 C3b 및 다른 보체 단백질에 대한 수용체가 세포막에 있는 식균 세포에 의해 용해됩니다. 표 6.9는 감작된 적혈구의 제거에 관여하는 수용체의 일부를 열거한다. 수혈 실험실에서는 소량의 항체가 세포에 많은 양의 보체를 생성 할 수 있기 때문에 항체를 찾는 것보다 적혈구에서 보체 단백질을 찾는 것이 훨씬 쉽습니다. 따라서, 세포상에 보체 단백질의 존재는 보체 결합 항체의 존재의 지표로서 사용된다.

수혈 과학자는 용혈 항체를 검출 할 수 있어야합니다. 이러한 항체는 수혈 반응, HDN 으로 인해 에 존재할 수 있거나 자가 면역 용혈성 빈혈 에서처럼 적혈구에 대한 자가 항체 일 수 있습니다. 관련 항체의 존재는

그림 6.11 IgG 또는 IgM 분자의 Fc 영역에 각각 결합 할 수있는 6 개의 부위 ( '머리')를 보여주는 C1q 분자의 다이어그램

표 6.9 수용체 보체

혈청에서의 보체 활성을 사용한 체외 용혈에 의해 혈청 샘플에서 탐지할 수 있거나 또는 적혈구의 표면에 활성화된 보체 단백질 을 검사함으로써 검출 될 수 있다. 혈청에서 보체의 존재는 저장과 함께 줄어들기 때문에 혈청 시료를 용혈 결정에 사용하려면 활성 상태를 유지하기 위해 -20 ℃에서 보관해야합니다. 또한 EDTA와 같은 일부 항응고제는 보체를 억제하는데 혈청보다 혈장을 이용할 수 있을 때 더 문제가 됩니다. 어떤 혈청은 complementoid로 알려진 보체의 변성\된 형태의 존재로 인해 '항 보체성 (anticomplementary)'활성을 가질 수 있습니다.

C3b에 대한 수용체는 모든 주요 유형의 식세포 및 적혈구 자체에서 발견되므로 이러한 세포조차도 혈액에서 면역 복합체를 제거하는 역할을 합니다. C3b로 코팅 된 항원 - 항체 복합체는 적혈구에 결합하고 비장과 간에서 대식세포에 의해 제거됩니다.

생체내에서 다른 보체 단백질이 염증 반응을 유발합니다. 예를 들어, C3a, C4a 및 C5a는 혈액 호염기구 및 조직 비만세포를 탈과립화시킵니다. 방출된 중개자는 염증을 자극합니다 (4 장). 이는 적혈구 항체가 있는 환자에게 영향을 줄 수 있습니다. 또한, C3a와 C5a는 모두 호중구의 화학 주성 인자이며, 이들 세포의 증식을 촉진하여 그 자체로 임상적 문제를 일으킬 수 있다.

보체 활성화를 위한 대체 경로는 일반적으로 박테리아와 효모와 같은 미생물에 의해 시작되는 양성 피드백 루프입니다. 그러나 피드백은 고전 경로에서 생성 된 C3b를 활용하고 생성 된 C3b의 양을 증폭시킬 수 있습니다. 양성 피드백 루프는 C3b의 과잉 생성을 방지하기 위해 제어됩니다. 하나의 조절 단계는 Factor H라는 혈장 단백질에 C3b를 결합시키고, 결합된 형태에서는 인자 Ⅰ에 의해 불활성화되어 더 이상 증폭 루프에 들어갈 수 없는 형태 인 C3bi로 전환됩니다. 그런 다음 C3b는 적혈구 막에 결합된 채로 남아있을 수 있는 더 작은 조각 C3dg 및 C3d로 분해 될 수 있습니다. 천연 조절 인자의 존재는 잠재적으로 적혈구를 용해시킬 수 있는 많은 항체가 시험 관내에서 그렇게 할 수 없다는 것을 의미하며, 수혈 과학자는 적혈구에 대한 C3d의 존재를 확인하여 그들에 대한 항체가 존재하는지 여부를 결정할 수 있습니다.

6.9 수혈의 위험성

수혈의 한가지 위험은 기존 항체가 수혜자에게 존재할 경우 용혈성 수혈 반응 (HTR)이다. ABO 부적합성에서처럼 급성 혈관 내 용혈 또는 다른 혈액형 시스템과 마찬가지로 지연된 혈관외 용혈을 일으킬 수 있습니다. 급성 혈관내 용혈은 심각한 임상 결과를 가져 오며, 실제로 치명적일 수 있습니다. 지연된 혈관 밖의 용혈로 수혈된 적혈구가 파괴되고 헤모글로빈 수치가 낮아짐에 따라 발열 및 전반적인 부작용을 겪을 수 있습니다

그림 6.12 보체 활성화를위한 고전적인 경로. 자세한 내용은 본문을 참조하십시오.

그림 6.13은 막 막에 삽입 된 막 침투 복합체 (MAC)로 덮힌 적혈구를 보여주는 개략도.

증거 참고 6.2 수혈 그룹의 심각한 위험 영국에서 수혈에 대한 부작용은 맨체스터 혈액 센터에있는 SHOT (심각한 수혈 위험) 그룹에보고됩니다. 여기에서 데이터를 수집하고 연례 보고서를 작성합니다. 이 과정을 통해 추세를 인식하고 수혈시 안전 관행에 대한 권고를 할 수 있습니다.

두 경우 모두 예방하려면 수혈전에 항적혈구 항체가 있는지 검사해야합니다.

백혈구의 수혈은 또한 비용혈성 열성 수혈 반응과 같은 부작용을 일으킬 수 있습니다. 이러한 환자들은 홍조, 발열, 경직 및 저혈압을 나타냅니다. 이들은 수혜자의 항체와 백혈구 항원 사이의 반응으로 기증된 백혈구의 용해 및 사이토 카인 방출을 일으킬 수 있습니다. 또한 활성화된 보체 단백질은 호염기구에서 히스타민이 방출되게하여 염증 반응을 유발합니다. 모든 혈액이 수혈전에 탈백혈구화되기 때문에, 그러한 반응은 드문 경우입니다.

수혈 관련 급성 폐 손상

수혈 관련 급성 폐 손상 (TRALI)은 생명을 위협하는 수혈 합병증입니다. 이것은 급속히 진행되고 폐포 세포에 전반적 손상과 폐포 공간을 유체로 채우는 것을 동반한 심한 호흡 부전으로 나타납니다. 조직 검사는 호중구와 단핵구에 의한 폐포의 침윤을 보여 주며 이는 급성 염증 반응을 나타낸다

TRALI의 증상으로는 호흡 곤란, 청색증, 저혈압, 발열 및 폐부종이 있으며, 수혈 6 시간 이내에 발생합니다. 이 상태는 백혈구와 특이적 항 백혈구 항체의 상호 작용에서 기인 한 것으로 생각된다. 가장 가능성이 있는 항체는 다중 임신 (6.11 절)을 가진 여성과 수혈을 여러 번 받은 남성과 여성에서 가장 흔한 주조직 적합성 (MHC) 항원에 대한 항체입니다. 또한, 호중구 항원에 대한 항체가 또한 관련되어있다.

TRALI는 신선한 냉동 혈장, 혈소판, 전혈 및 농축 적혈구의 수혈 후 발생하는 것으로 보고되었습니다. 2003 년 영국에서는 TRALI로 의심되는 36 건의 사례가 SHOT에 보고되었습니다. 9 명의 환자가 사망했으며, 7 명 아니면 적어도 1명은 확실히 수혈로 사망했다. 환자와 기증자 사이에 입증된 백혈구 비호 환성이 있는 21건 중 20건에서 플라스마가 풍부한 성분이 관련된 것으로 보인다. 그러나 2004 년에는 영국에서 23 건의 의심 사례가 보고되었습니다. 이 중 13 명은 TRALI 일 확률이 높았고 6 명은 신선한 냉동 혈장과 관련이 있고, , 4 명이 혈소판, 2 명은 적혈구, 1 명이 혈소판과 관련이 있었습니다. TRALI의 발병률은 항 림프구 항체가 음성으로 판정된 수혈받은적이 없는 남성 기증자의 신선한 냉동 혈장을 처리하여 영국에서 감소했습니다.

IRON OVERLOAD

장기간에 걸쳐 수혈을 많이 받는 환자는 철분 과부하가 발생할 수 있습니다. 수혈 경로에서 배출 경로가 없는 과다한 철분은 특히 간, 심장 및 내분비선에 조직 손상을 일으킬 수 있습니다. 철분 과부하 징후는 10-20 회 수혈 후 검출 될 수 있으며 치료하지 않으면 치명적일 수 있습니다. 환자는 원치 않는 철분을 제거하기 위해 deferrioxamine mesylate와 같은 킬레이트제로 치료 받아야합니다 (13 장).

ALLOIMMUNIZATION

정기적 인 적혈구 수혈을 받은 환자는 ABO 호환 세포에 있는 다른 혈액형 항원으로 면역화 될 수 있습니다. 이것은 미래의 수혈에 영향을 미칠 수 있습니다. 백혈구가 없는 혈액이 아닌 전혈을 받는 환자는 외래 백혈구의 MHC 항원으로 면역화 될 수 있습니다. 미래에 장기 이식이 필요한 경우 임상 적으로 중요할 수 있습니다 (6.11 절). 하나,

수혈 전에 백혈구가 제거된 백혈구 제거 혈액의 사용이 증가함에 따라 이들 항원에 대한 수혜자의 면역화가 방지됩니다.

Graft versus Host disease

GVHD (Graft versus Host disease)는 잔여 림프구를 포함하고 있는 농축 적혈구 또는 혈소판과 같은 혈액 제제 혹은 전혈의 수혈과 관련된 잠재적으로 치명적인 질병입니다. 그것은 일반적으로 백혈구가 면역 결핍 환자에게 수혈되거나 혈액이 신생아 또는 조산아에게 수혈될 때 발생합니다. 기증된 혈액에 존재하는 작은 림프구는 수혜자의 항원을 외부물질로 인식하고 면역 반응을 일으킨다. 기증자 림프구는 환자 및 증식 조직에서 증식하여 비장 및 간의 비대, 설사 및 광범위한 피부 발진이 확대됩니다. 급성 GVHD는 치명적일 수 있으며, 따라서 잔여 작은 림프구가 숙주 항원에 반응하는 것을 막기 위해 사용 전에 농축 적혈구와 같은 제품을 조사하는 것이 좋습니다. 이식편 대 숙주 반응은 골수 이식의 결과 일 수 있습니다 (6.14 절). 동결은 백혈구를 파괴하기 때문에 냉동 플라즈마는 이 점에서 안전합니다. 수혈 관련 GVHD는 대개 에이즈와는 관련이 없습니다.

감염

수혈의 잠재적인 위험 요소는 기증자에게 존재하는 미생물에 의한 감염입니다. 과거에는 수혈이 HIV (4 장) 및 C 형 간염 (11 장)과 같은 감염을 환자에게 전염 시켰습니다. 이런 이유로 현재 헌혈자에 대한 광범위한 검사가 있습니다 (6.10 절).

Margin Note 6.3 혈장 제거 및 백혈구 제거 혈액을 세포 분리기로 보내 기증이 일어나면서 혈액의 다른 성분을 분리 할 수 ​​있습니다. 카테터는 먼저 기증자의 정맥에 삽입됩니다. 카테터에 들어가는 혈액은 세포 분리기로 옮겨져 필요한 구성 요소를 수집하는 데 필요한 속도로 원심 분리됩니다. 제거 된 구성 요소를 제외한 혈액은 다른 팔의 정맥에 삽입 된 카테터를 통해 기증자에게 반환됩니다. Plasmapheresis는 기증자에게 적혈구와 백혈구의 반환과 혈장의 수집이다. Leukapheresis는 혈장과 적혈구가 반환되는 백혈구 모음입니다. 유사하게, 혈소판 응집은 혈소판 수집을 포함하고 다른 모든 구성 요소가 반환됩니다. 성분 채취 (apheresis)라는 용어는 이러한 방식으로 특정 혈액 성분의 수집을 다루는 일반적인 용어이다

6.10 혈액 기증자의 검사

수혈 과학자들은 혈액을 수혈하는 과정이 환자와 기증자 모두에게 최소한의 위험을 제공한다는 것을 확신해야한다. 치명적인 수혈 반응을 피하기 위해 신중하게 혈액을 일치시켜야 할 필요가 있는 것 외에도 기증자가 아프거나 혈액을 공급하여 해를 입을 수 있거나, 기증자가 건강에 좋지 않은 징후를 보이지는 않지만 특정 바이러스로 오염되는 경우와 같이 혈액이 건강상 위험을 초래할 수 있는 사람들을 피하기 위해 조심스럽게 검사하는 것이 필수적입니다.

영국에서는 17 세에서 70 세 사이의 건강한 기증자로부터 혈액을 채취하며 자발적이고 무보수로 활동합니다. 기증에서 제외되는 잠재적 기증자에는 HIV 또는 간염 바이러스 감염자뿐만 아니라 매춘 여성, 약물을 투여하는 약물 남용자 및 아프리카에 사는 남성이나 여성과 성관계를 가져서 HIV 및 / 또는 간염 바이러스에 감염 될 위험이 있는 사람들을 포함합니다 (표 6.10). 또한 헤모글로빈 수치가 낮은 사람 (남녀 각각 dm-3이 135g dm-3 이하), 지난 7 일 이내에 감기나 인후염과 같은 전염병이 있거나 지난 3 주간 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 수두, 대상 포진 헤르페스등의 바이러스 감염이 있는 사람들 도 제외합니다. 제외해야할 다른 이유에는 아스피린, 항생제, 항히스타민제 및 항우울제와 같은 치료 약물의 최근 사용이 포함됩니다. 기증된 모든 혈액은 표 6.11에 나와있는 것처럼 다양한 감염 인자에 대해 스크리닝 됩니다. 일부 검사는 필수 사항이며 다른 검사는 선택 사항입니다. CMV (cytomegalovirus)와 같은 선택 검사는 혈액이 면역이 손상된 개인에게 수혈 될 때 사용됩니다

표 6.10 헌혈에서 제외 된 이유

표 6.11 기증 된 혈액에서 전염성 인자에 대한 필수 검사와 선택적 검사

BOX 6.2 인공 혈액 혈액 수혈로 인해 발생할 수있는 위험은 이러한 위험을 완화시킬 수있는 인공 혈액 또는 혈액 대체제 개발에 대한 연구로 이어졌다. 또한 세계의 일부 지역에서 혈액 공급이 너무 적어 가용성을 신뢰할 수 없습니다. 인위적인 물질이 '좋은'혈액 대체 물질 인 경우 인체 주위에 적절한 양의 산소를 운반 할 물질을 포함해야합니다. 또한, 유체 캐리어는 삼투 성 차이로 인한 세포 용해를 방지하기 위해 등장 성이어야한다. 또한 감염 위험을 예방하기 위해 살균을 견딜 수 있어야합니다. 두 종류의 인공 혈액 대체물이 조사되었습니다. 하나는 개질 된 헤모글로빈 용액의 사용을 기반으로하고, 다른 하나는 퍼플 루오로 카본에 기초한 제품의 사용을 포함한다. 수정 된 헤모글로빈 원래이 대체물은 적혈구에서 추출한 유리 헤모글로빈을 기반으로했습니다. 그러나 유리 헤모글로빈은 신장 독성과 관련이 있음이 분명 해졌다. 적혈구 내부의 헤모글로빈은 사량 체 분자를 형성하는 반면, 적혈구 외부에서는 독성 이량 체를 형성합니다. 사량 체를 가교 결합 시키거나 중합체에 가공하는 것은 이량 체 형성을 방지합니다. 그러나 성공은 제한적이었습니다. 헤모글로빈 기반 용액의 사용은 고혈압 및 혈관 수축을 포함한 심각한 부작용에 의해 방해받습니다. 하나의 교차 결합 헤모글로빈 제품은 표준 치료법과 비교할 때 사망률이 용납 할 수 없을 정도로 높기 때문에 1998 년 2 상 임상 시험에서 제외되었습니다. 그러나 다른 시도가 더 유용 할 수 있습니다.

6.11 고형 조직과 기관의 이식

치료 목적을 위해 한 개체에서 다른 개체로 이식하는 것은 일상적인 의료 절차이다. 이식에 대한 관심은 주로 제 2 차 세계 대전 중 가족이 아닌 기증자의 피부 이식편을 사용하여 심한 화상을 입은 조종사를 치료하려는 시도에서 발생했습니다. 실제로 이식 거부 반응에서 면역 체계의 역할이 확인 된 것은 설치류에서의 피부 이식 실험에서 비롯된 것입니다. 더욱이 일단 이 역할이 인정되면 거부를 막을 수 있는 약물 검색에 더욱 집중하게 됩니다. 최초의 성공적인 신장 이식은 1954 년 머레이 (Murray, 1919-)에 의해 수행되었으며, Barnard (1922- 2001)에 의한 최초의 인간 심장 이식은 1967 년에 수행되었습니다.

장기의 이식과 관련된 기술적 문제가 극복되었지만, 지금까지 남아있는 장기 이식과 관련된 주된 문제는 이식 거부이다. 이것은 기증된 기관의 세포를 외부 물질로 인식하고 면역 반응을 일으키는 면역 체계에 의해 발생합니다. 기증자와 수혜자가 일란성 쌍둥이가 아니라면 이식 거부를 피할 수 없습니다. 그러나 장기 이식은 초기 시도와 비교하여 현저하게 향상되었습니다. 사실, 일련의 이식이 일상적으로 수행된다 (표 6.12).

이식편의 면역 거부 반응

이식 거부는 기증 된 세포를 외부 물질, 즉 본인이 아닌 것으로 인식하는 수혜자의 면역 체계 때문입니다. 따라서 기증자와 수혜자 간의 유전적 불균형이 클수록 거절의 기회가 커집니다. 가장 일반적인 형태의 이식은 동종 이식 (allograft) 즉, 두 명의 유전적으로 동일하지 않은 사람들 사이의 이식입니다. 그러나 조직의 조각이 동일한 개체의 한 부위에서 다른 부위로 이식되는 동종 이식 (isografts)도 일상적으로 수행됩니다. 예를 들어, 화상 치료를 위한 피부 이식에서. 동종 이식은 기증자와 수령인이 물론 유전적으로 동일하기 때문에 거부되지 않습니다. 때로는 이식편은 비비원숭이의 심장이 사람에게 이식되었을 때와 같이 다른 종에서 유래한 것일 수 있습니다. 이러한 이식편은 이종 이식으로 알려져 있습니다. 이종 이식

2003 년 스톡홀름에있는 카롤린스카 (Karolinska) 병원의 실험에서 환자를 치료하기 위해 인공 혈액을 사용했습니다. 이 제품은 '진짜 피보다 더 나은'신체를 통해 산소를 운반한다고합니다. 그 대용 물은 헤모글로빈 용액을 기반으로 한 것으로 생각됩니다. 2005 년 10 월 미국 식품의 약국 (FDA)은 캔자스에있는 환자들과 시험을 실시한 것으로보고되었습니다. 주에있는 4 개 카운티의 병원에 긴급 구급차를 소지 한 환자는 심한 출혈을 치료하기 위해 식염수가 아닌 PolyHeme라는 인공 혈액 대체품을 받았다.

퍼플 루오로 카본 기반 솔루션 퍼플 루오로 카본 (PCF)은 플루오르화물 및 브롬화물 원자가 불활성 탄소 사슬에 붙어있는 화합물입니다. 그들은 많은 양의 산소를 용해시킬 수 있으며 낮은 복용량 일지라도 조직의 산소 공급을 향상시키는 것으로 나타났습니다. 그러나 PCF는 물과 섞이지 않으며 유화액으로 투여해야합니다. 그들은 상당 기간 동안 조사를 받았다. 1966 년에 마우스는 산소가 포화 된 PCF 액에 10 분 동안 담그고 살아남은 것으로 확인되었으며, 시험에서 제거되면 대기 중의 산소를 호흡 할 수있었습니다. PCF를 기반으로 한 몇몇 제품은 환자가 70-100 %의 산소를 흡입해야하고 독감 유사 증상이보고되었지만 임상 시험 대상이었습니다. 운동 선수의 인위적 수행을 향상시키기위한 PFC의 사용 또한보고되었습니다.

표 6.12 조직 및 장기 이식

또한 거부당할 수 있는데, 이것은기증자와 수혜자 사이의 유전 적 불균형이 증가하기 때문이다. 다른 일반적인 이종 이식편의 예로는 병에 걸린 인간의 심장판막을 대체하기 위해 돼지와 소 심장 판막을 사용하는 것이 포함됩니다. 후자의 경우, 밸브는 글루타르알데하이드로 처리되어 이들을 강화시키고 항원 결정기를 감추며, 이들은 종종 생보철 판막으로 지칭된다. 인간에게 이식을 제공하기 위해 세포에 인간 항원을 가지도록 하기 위해 유전자 조작된 유전자 변형 돼지를 번식시키기위한 제안에 관한 많은 논쟁이 있다. 인간을 위한 기관을 공급하기 위한 순수한 동물 사육의 윤리와는 별도로, 알려지지 않은 바이러스가 돼지에서 인간에게 전염 될 위험이 있으며 이로 인해 재앙이 초래 될 수 있습니다.

거부 반응의 원인

동종 이식편의 이식 된 세포는 면역계의 세포에 의해 이질적으로 인식되는 세포막의 조직 적합성 항원을 가지고 있습니다. 이 조직 적합성 항원은 인간에서 HLA (Human Leukocyte Antigen) 복합체로도 알려져 있는 주요 조직 적합성 복합체 (MHC)에 의해 코딩되는 단백질에서 발견 됩니다 (4 장). MHC 복합체는 여러 종류의 단백질을 암호화하는 유전 영역으로, 일부는 막 단백질입니다. 클래스 I MHC 단백질 (MHC I)은 모든 유핵 세포의 막에서 발견되며 세포 독성 T 림프구 (TC 세포)의 전구체 세포가 바이러스 감염 세포를 인식할 때 관여합니다. 클래스 II MHC 단백질 (MHC II)은 대식세포와 같은 항원 제시 세포의 막에서 발견되며 항원 제시 세포 표면의 외래 단백질을 TH 림프구가 인식할 때 관여한다. 이식된 조직의 거부로 이끄는 것은 기증자와 수혜자의 MHC 분자의 아미노산 서열 간에 비교적 작은 차이입니다. 면역 억제 치료가 주어지지 않는 한, 이식 후 몇 주 후에 동종 이식 거부 반응이 일어납니다. 작은 림프구는 이식된 세포를 외부 물질로 인식합니다. 급성 거부 반응은 이식 조직에 침투하는 T 림프구에 의해 유발됩니다. 침투한 것에 T 림프구와 단핵 세포가 존재한다는 것은 세포 매개 면역의 강력한 지표입니다. TH와 TC 세포 모두 이식 거부 반응에 관여합니다. TC 세포는 이식된 세포의 외인성 조직 적합성 항원에 대해 유도된 세포 독성 T 림프구로 발전하고 단핵 세포 및 대식 세포를 끌어들이는 사이토킨을 생성함으로써 이식물의 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 파괴 할 수 있다. TH 림프구는 이식편을 공격하기 위해 다양한 비특이적 세포를 활성화시키는 사이토 카인을 생성함으로써 반응합니다.

때로는 일단 이식 조직에 혈액이 다시 흐르면, 이식 후 몇 시간 또는 몇 분 안에 이식거부가 발생 할 수 있습니다. 이것은 초급거부 (hyperacute rejection)로 알려져 있으며 이식자 항원에 대한 항체가 이미 수혈자의 혈장에 존재하기 때문에 발생합니다. 이들 항체는 이식 세포에 결합하여 보체를 활성화시켜 기증자 세포를 빠르게 파괴시킵니다. 초급거부 반응은 수혜자가 이미 이식편에 있는 MHC 항원에 대한 항체를 보유하고 있는 경우에도 발생할 수 있습니다. 이러한 항체는 여러 가지 이유로 존재할 수 있습니다. 예를 들어, 많은 임신을 한 여성은 태아의 MHC 항원에 대한 항체를 가지고 있으며, 이는 아버지로부터 상속받습니다. 둘째, 수혈을 받은 환자는 수혈중인혈액의 잔류 백혈구의 MHC 항원으로 면역화 될 수 있습니다. 셋째, 이전에 이식을 받았고 이를 거부한 환자는 이식편에 존재하는 모든 외부 MHC 항원에 대한 항체를 거의 확실하게 갖게 됩니다. 마지막으로 혈액형 항원에 대한 항체가 이미 수용자에 존재할 경우 초급거부 반응을 일으킬 수 있습니다. 예를 들어 혈액형 A, B 및 H 항원은 혈관을 둘러싸고 있는 내피 세포에 존재합니다. 혈액형 A의 수혜자에게 이식물, 예를 들어 혈액형 B의 사람에게서 얻은 신장이 있으면 수혈자의 혈장에있는 항 -B 항체가 이식물의 내피 세포를 공격하여 보체를 활성화시켜 이식 장기을 파괴한다. 이러한 이유로 이식 수술은 더 이상 주요 혈액형 장벽을 무시하고 실시되지 않습니다. 선재 항체가 이식편을 신속하게 거부 할 수 있다고 가정 할 때, 잠재적인 수혜자가 그러한 항체를 보유하고 있는지를 아는 것이 중요합니다. 따라서, 수혈자의 혈청을 기증자의 세포와 함께 배양하는 교차 일치 (cross match)가 수행된다. 기증자 세포가 수혜자 혈청 및 보체의 존재 하에서 살해된다면, 이식은 수행되지 않을 것이며 또 다른 잠재적인 수혜자가 구해질 것입니다.

만성 거부 반응은 이식 후 수개월 또는 수년 후에 발생하며 세포 매개와 체액 기전의 조합에 의해 초래됩니다.

6.12 HLA 시스템

HLA 시스템의 유전자는 염색체 6의 짧은 팔에서 발견 됩니다. 이 영역은 MHC 단백질을 암호화합니다. MHC I과 II의 구조는 면역 반응에서의 역할과 관련하여 4 장에서 논의되었다. 여기에서 거부 반응을 촉발하는 것에 대한 그들의 개입이 강조 될 것입니다. MHC I의 분자는 MHC에 의해 암호화된 단일 폴리 펩타이드로 구성되며, MHC 외부에서 암호화 된 보다 작은 단백질 인 B2M과 항상 결합되어있다. 그러나, MHC II 단백질은 두 개의 폴리 펩타이드 alpha 및 beta로 구성되며, 이들 모두는 MHC 영역에 의해 코딩된다. 그림 6.14는 이해를 돕기 위해 크게 단순화되었지만 HLA 영역의 구조를 보여줍니다. HLA 복합체는 여러 유형의 클래스 I 단백질을 코딩하는 유전자 좌를 포함하여 많은 유전자 좌를 포함합니다. 따라서, HLA-A, B 및 C 영역은 각각 HLA-A, B 및 C 단백질을 암호화하는 유전자를 함유한다. 이들은 모두 유핵 세포에서 발견되며 단백질의 뚜렷한 유형이며 서로의 대립 형질이 아닙니다. 그러나, HLA-A, B 및 C 유전자 각각의 대립 형질이 있으며, 이들은 HLA 단백질을 코딩하며, 이들 각각은 그들의 아미노산 서열에서 작은 차이를 갖는다. Class I 유전자는 각각 다 대립 유전자 (polyallelic)로 여러 가지 대립 유전자가 존재함을 의미합니다. 물론 각 개체는 쌍으로 염색체가 존재할 때 각 유전자 좌에서 최대 2 개의 대립 유전자를 발현합니다 (15 장). 또한, 대립 유전자는 서로 공존하여 각각의 유핵 세포가 HLA-A 유전자의 2 개의 상이한 대립 유전자뿐만 아니라 HLA-B 및 HLA-C 유전자의 2 개의 상이한 형태를 발현한다. 각 유전자의 다수의 대립 형체가 존재한다 (표 6.13). 인간의 HLA 복합체는 알려진 가장 다형성이 강한 시스템 중 하나입니다. 각 개인이 이 두 대립 유전자를 각각 2 개 가지고 있고 대립 형질이 공존한다는 것을 감안할 때 친적이 아닌 두 개인이

그림 6.14 6 번 염색체상의 HLA 시스템의 구조를 보여주는 개략도.

동일한 '세트'의 HLA 유전자를 가질 확률은 매우 작아서 일란성 쌍둥이 이외에 '좋은'이식편을 찾을 가능성이 낮습니다. HLA 복합체에서, 클래스 II 영역은 DP, DQ 및 DR 유전자 좌를 포함하는 동원체에 가장 근접하게 위치한다. 이들 좌위 안에는 클래스 II 분자의 alpha와 beta 사슬을 암호화하는 유전자가 있다. 각 유전자 좌에는 alpha 및 beta 사슬을 암호화하는 하나 이상의 유전자가 포함될 수 있기 때문에 상황은 Class I보다 다소 복잡합니다. 예를 들어, HLA-DR 영역은 HLA-beta 쇄에 대해 3 개 또는 4 개의 유전자를 포함한다. 모든 beta 유전자 산물은 단일 세포에서 발현되어 변이 정도가 class1 단백질보다 훨씬 높습니다. Class I과 마찬가지로 Class II 지역도 고도의 다형성을 나타냅니다 (표 6.14).

HLA 형의 결정

인간 백혈구 항원 유형의 결정은 수혜자와 재적 기증자의 세포에 존재하는 HLA 항원을 결정하는 과정입니다. 잠재적 이식받는 사람의 HLA 유형을 결정하고 이러한 세부 사항을 컴퓨터 데이터베이스에 저장함으로써 기증 기관이 이용 가능한 경우 가장 적절한 수령인과 일치시킬 수 있습니다.

표 6.13 HLA 복합체의 I 종 유전자의 유전자와 대립 유전자

표 6.14 Class II HLA 유전자의 대립 유전자

요구되는 일치도의 정도는 이식되는 장기에 따라 다르며 고형 조직보다 골수 이식의 경우 훨씬 엄격합니다. 골수 이식은 면역 결핍증과 몇 가지 종류의 암을 포함한 여러 가지 상태를 치료하는 데 사용됩니다 (17 장). 골수 이식은 치명적인 GVHD로 이어질 수 있는 면역 능력이 있는 세포를 포함하기 때문에 특히 어려움이 있습니다.

HLA 타이핑에 대한 전통적인 방법은 알려진 HLA 항원에 대한 항체를 사용하는 혈청학적 기술입니다. 이 방법은 여전히 ​​사용되고 있지만 분자 생물학적 기술로 대체되고 있습니다. 혈청학적 방법은 림프구 독성 분석입니다. 이 분석에서, 타이핑 될 세포는 전혈에서 쉽게 얻어지는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)이다. Class II HLA 항원을 타이핑하기 위해서는 정제된 B 림프구를 사용해야합니다. 왜냐하면 휴면 T 림프구가 Class II 분자를 발현하지 않기 때문입니다. 타이프 될 세포의 분취량이 이 시험의 발명자 이름을 딴 테레사키 판으로 알려진 96- 웰 트레이의 웰로 피펫 팅된다. 개별 HLA 항원에 대한 항체가 각 웰에 첨가되고 적절한 항원을 발현하면 림프구에 결합합니다. 모든 웰에 보체를 첨가하면 항체가 결합된 세포가 사멸하게된다. 형광 acridine 오렌지와 ethidium 브로마이드와 같은 생존 판명 염색은 죽은 세포를 포함 하는 웰을 나타내게 하는 데 사용됩니다. Acridine orange는 살아있는 세포로 들어가고 핵을 녹색을 띠게하는 반면 ethidium bromide는 죽은 세포로 들어가고 핵을 빨간색으로 염색되게 한다 (그림 6.15). 이 검사에 사용 된 항 -HLA 항체는 이미 HLA 항원에 감작 된 사람들에게서 얻을 수 있거나 알려진 HLA 항원에 특이적인 단일 클론 항체 일 수 있습니다. 토끼 혈청은 보체의 원천으로 사용됩니다. 웰에 있는 세포의 50 % 이상이 죽으면 강한 양성 반응으로 판정됩니다.

분자 생물학 기술

조직 적합성 시험에 사용되는 주요 분자 생물학적 기술은 타이핑할 개체의 DNA 샘플을 여러 번 증폭시키는 PCR (polymerase chain reaction)입니다 (3 장 참조). PCR을 사용하는 방법은 소량의 DNA가 필요하며 살아있는 세포가 필요하지 않습니다. 예를 들어, 냉동 보관된 전혈에서 실시 할 수 있습니다. 서열 특이적 프라이머 (SSP) 분석에서, PCR에서 사용되는 프라이머는 개별 HLA 대립 유전자에 특이적인 프라이머이다. DNA는 타이핑되는 DNA의 것과 상보적인 프로브(PRIMER)를 포함하는 혼합물에서만 증폭될 것이다 (그림 6.16). 서열 특이적 올리고 뉴클레오타이드 프로브 (SSOP) 분석법이라고 불리는 또 다른 방법은 모든 DNA를 PCR로 증폭한 다음, 서열 특이적 올리고 뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 생성물을 확인합니다. 일부 실험실에서 올리고 뉴클레오타이드 프로브는 미소 구체에 부착됩니다. PCR 산물과 microspheres의 배양은 후자가 어떤 상보적 HLA 시퀀스에 바인딩 할 수 있습니다. 이어서, 결합된 DNA를 갖는 미소 구를 유동 세포 계측기로 분석하여 표적 HLA 서열을 동정한다.

혈청 교차 일치 (Serological cross match)

잠재적인 수혜자의 혈청에서 이식 항원에 대한 항체의 존재를 검출하기 위해 혈청 교차 일치가 수행된다. 잠재적인 수혜자의 혈청이 기증자의 PBMC에 추가됩니다. 보체가 추가되고 이전과 같이 세포의 생존 가능성이 검사됩니다. 기증자 세포가 죽으면

그림 6.15 HLA 유형을 결정하기위한 혈청 학적 검사. (A) 부정적인 결과, 즉 세포 사멸이 없다. 그리고 (B) 세포가 다른 형광색으로 표시된 것처럼 죽은 결과가 긍정적이다. 맨처스터 왕 의무실, 이식 연구소의 의례

그림 6.16 HLA 유형을 결정하기위한 서열 특이 적 프라이머 분석. 특정 밴드는 입력 된 개체가 특정 HLA 유전자에 양성인 것으로 나타났습니다. 통제는 개개인의 DNA가 정확하게 증폭되도록합니다. 오른쪽 아래의 숫자는 밴드의 적절한 크기를 나타내는 참조 값입니다. 영국 Manchester Hillary Infirmary의 이식 실험실에 의뢰.

수혜자가 이미 이식 항원에 대한 항체를 가지고 있고 기증자가 적절한 일치일 가능성이 적습니다

기증자와 수혜자 매치하기

개인은 각 부모로부터 일련의 HLA 유전자를 상속받습니다. 따라서, 형제 자매는 가족아닌 기증자보다 더 가까운 일치를 가질 가능성이 높으며 때로는 사람들은 신부전이 있는 형제에게 건강한 신장을 기증했습니다. 이식을 위한 신장의 다른 제공처로는 사체, 종종 사고로 사망 한 사람들이 포함됩니다. 잠재적인 수혜자의 HLA 유형은 컴퓨터 데이터베이스에 저장되므로 신장 기증자가 가능 해지면 HLA ​​유형을 결정하고 HLA 항원이 가능한한 정확하게 일치하는 수혜자에게 신장을 제공 할 수 있습니다.

신장 이식의 결과에 대한 후향적 연구는 기증자를 수령인과 일치시키는 것이 이식 생존율을 향상시키는 것으로 나타났습니다. 따라서 HLA-DR, HLA-A 및 HLA-B 대립 유전자가 일치할 때 이식 생존율이 HLA-DR 은 일치하고 HLA-A 혹은 HLA-B 대립인자 중 어느하나가 불일치할 때보다 우수하였다. 이들은 또한 다른 미스 매치 이식편보다 현저히 우수한 이식 생존율을 보였다.

6.13 IMMUNOSUPPRESSION

동종 이식편을 받은 모든 환자는 수혜자와 기증자가 조직 적합성 항원과 밀접하게 일치하더라도 이식을 거부 할 수 있다. 상대적으로 소수의 HLA 항원을 검사하고 완전한 일치는 드물기 때문입니다. 따라서 동종 이식을 받은 모든 환자는 면역 반응으로 인한 거부 반응을 예방하기 위해 면역 억제제를 사용해야합니다. 면역 억제 치료법은 여러 범주로 분류됩니다. 면역 억제 약물의 1 세대는 림프구가 증식하는 것을 막기 위해 사용되었다 (표 6.15). 이러한 약물은 세포 분열을 억제하여 작용하므로 암 치료에도 사용됩니다. 그들의 작용은 17 장에서 자세히 설명되어 있습니다. 코티솔과 같은 코티코 스테로이드도 면역 억제제이지만 염증을 억제함으로써 주로 작용합니다. 그들은 여전히 ​​메토트렉세이트와 같은 다른 약물과 함께 사용됩니다. 모든 1 세대 약물은 '담요 (blanket)'(전반적인)면역 억제를 일으키고 모든 면역 반응을 억제합니다. 이로 인해 환자는 모든 종류의 감염에 감염되기 쉽지만 칸디다 알비칸 (Candida albicans)과 같은 유기체에 의해 야기된 기회 감염에 특히 민감합니다. Immunosuppressed 환자는 또한 림프종을 포함하여 바이러스와 관련된 암, Epstein-Barr 바이러스 (EBV) 및 Kaposi 육종과 관련된 암, Kaposi 육종과 관련된 포진 바이러스 (KSV)와 관련된 암의 유형에 더 감염되기 쉽다. 1 세대 면역 억제 치료법은 골수 및 GIT를 포함한 모든 분열 세포에 영향을 미치기 때문에 중대한 독성을 가지고 있습니다. 메토트렉세이트 (methotrexate)와 같은 일부에서는 또한 간 독성을 보인다.

도표 6.15 1 세 면역 억제 약물

2 세대 면역 억제 치료법은 B 세포보다는 T 림프구를 표적으로 합니다. 여기에는 인간 T 림프구에 대한 항체인 항 림프구 글로불린 (antiilymphocyte globulin)의 사용이 포함됩니다. 3 세대 면역 억제 치료법은 항원에 의해 활성화 된 T 세포만을 대상으로 작용을 훨씬 더 선택적으로 처리합니다. 토양 균 Tolypocladium inflatum gams에서 유래 된 고리형 펩타이드 Cyclosporin A (그림 6.17)가 가장 일반적으로 사용됩니다. 이 펩티드는 다른 약물에서 보여잔 골수 독성 없이 상당한 면역 억제 작용을 나타낸다. Tacrolimus는 Streptomyces tsukubaensis에서 유래 한 macrolide 항생제 (그림 6.18)이며, cyclosporin A와 유사하다. 그것은 사이클로스포린 A보다 강력하지만 부작용이 더 큽니다. Mycophenolate mofetil은 프로드럭의 한 예이며 다른 강력한 면역 억제제인 mycophenolic acid로 몸에서 전환됩니다.

Figure 6.17 Cyclosporin A

Figure 6.18 Tacrolimus

6.14 조혈 줄기 세포 이식

조혈 줄기 세포의 이식은 일부 면역 결핍 질환 (5 장)을 교정하고 백혈병 및 림프종과 같은 일부 유형의 암 치료에도 사용됩니다 (17 장). 재생 불량성 빈혈과 같이 완전 이상이나 헤모글로빈 병의 일부에서 볼 수 있듯이 부분 이상이 있는 환자도 줄기 세포 이식 (SCT)의 혜택을받을 수 있습니다. 조혈 세포는 골수, 말초 혈액 및 제대혈에서 추출 할 수 있으며 SCT는 자가, 등유전 또는 동종이 될 수 있습니다. 자가 이식에서 환자 자신의 줄기 세포는 예를 들어 백혈병 치료를 위해 방사선 치료 또는 고용량 화학 요법을 받는 환자에서와 같이 자신의 줄기 세포가 파괴되는 치료 전에 수확됩니다. 줄기 세포는 해동되고 재 주입 될 때까지 이식이 이루어질 때까지 액체 질소에 저장됩니다.

일란성 쌍둥이 간의 SCT는 등유전 이식이라고합니다. 대조적으로, 동종 SCT는 유전적으로 동일하지 않은 기증자와 수혜자를 포함합니다. 기증자는 형제 또는 골수 등록기에서 확인된 잠재적 기증자 일 수 있습니다 (여백 메모 6.4). 수령인과 가족인 기증자는 적합일 가능성이 더 큽니다. GVHD는 이러한 형태의 이식의 주요 위험이 될 수 있고 이식 후 7 일에서 30 일 사이에 발생할 수 있기 때문에 골수 이식 (BMT)에 관련된 기증자와 수혜자의 HLA 매칭에 대한 훨씬 더 큰 필요성이 있습니다. 급성 형태의 GVHD에서는 피부 상피 세포와 장 내막 상피세포는 이식물에서 유래 된 감작된 T 세포에 의해 공격받습니다. 심각한 피부 발진과 장 상피의 소실 환자는 설사로 이어질 수 있습니다. 비장 비대와 간 비대가 발생하고 이러한 장기가 T 림프구에 의해 공격 받기 때문에 환자가 황달이 될 수 있다

급성 GVHD는 종종 치명적입니다. 장기간에 걸쳐 유사한 증상을 보이는 만성형 이상이 발생할 수 있습니다. 환자는 빈번한 2 차 감염으로 고통받을 수 있습니다. GVHD를 피하는 한 가지 방법은 이식편을 제공하기 전에 SCT에서 T 림프구를 제거하는 것입니다. T 세포 제거로 알려진 이 과정은 T 세포에 대한 항체의 사용을 포함합니다. GVHD가 발생하면 면역 억제제로 치료해야합니다.

골수 이식 (Bone MARROW TRANSPLANTATION)

1968 년에 처음으로 성공적인 골수 이식 (BMT)이 이루어졌습니다. 골수에는 혈액의 모든 형성 요소를 생성시키는 조혈 줄기 세포가 들어 있습니다 (13 장). 골수 이식 (BMT)에서 기증자는 일반 또는 국소 마취제를 받으며 골반 뼈 위로 피부를 통해 뼈 구멍으로 삽입 된 바늘을 사용하여 골수를 수확합니다. 이 과정은 충분한 양을 수확하는데 약 1 시간이 걸린다. 일반적으로 수혜자 체중 1kg 당 약 2x106 개의 줄기 세포가 포함 된 최소 3x108 개의 유핵 골수 세포가 필요합니다. 이 단계에서 골수는 수혜자에게 주입되거나 추가 처리가 필요할 수 있습니다. 골수는 혈액과 혈장을 제거하기 위해 처리됩니다. 특히, 기증자의 ABO 혈액형과 수혈자 사이에 불일치가있는 경우. 뼈의 단편을 제거하고 골수에 T 세포가 제거되어 수혈자에게 정맥 주사를 하기 전에 GVHD의 위험을 줄일 수 있습니다. 골수가 이식되어 혈액 세포를 만들기 시작할 때까지 환자는 감염 위험이 있기 때문에 수혜자에게 항생제를 투여 할 수 있습니다. 출혈과 빈혈을 예방하기 위해 혈소판 및 적혈구 수혈을 받을 수도 있습니다. 골수 이식을 받는 환자는 메스꺼움, 피로, 탈모 및 식욕 부진과 같은 부작용을 보일 수 있습니다.

Margin Note 6.4 골수 데이터베이스 잠재적 인 골수 기증자는 항상 이용 가능한 HLA 유형의 수를 늘려야합니다. 미국 국립 골수 기증자 프로그램은 줄기 세포 기증자의 국제 등록부를 유지합니다. 마찬가지로 영국에서 두 개의 주요 골수 등록은 영국 골수 등록과 Anthony Nolan Bone Marrow 등록입니다.

말초 혈액 줄기 세포 이식(peripheral blood stem cell 移植) :

말초 혈액 줄기 세포 이식 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)은 SCT의 가장 일반적인 형태입니다. 말초 혈액에서 줄기 세포 수집은 수집가와 기증자 모두에게 더 쉽습니다. 또한 PBSCT의 생착은 종종 골수보다 더 빠릅니다. 기증자는 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF)로 치료되어 혈액 중의 줄기 세포의 수를 증가시킵니다. 줄기 세포는 leukapheresis (Margin Note 6.3)에 의해 기증자로부터 얻어진다. Leukapheresis는 완료하는 데 몇 시간이 걸릴 수 있으며 여러번 기증될수 있으며 줄기 세포가 기증과 기증 사이에 냉동 보관됩니다.

UMBILICAL CORD STEM CELL TRANSPLANTATION

줄기 세포는 또한 당연히 가족의 허락 하에 제대혈로부터 얻을 수 있습니다. 출생 후에, 아기에게서 유래된 혈액은 제대 및 태반에서 얻어진다. 이러한 방식으로 소량의 혈액 만 채취되기 때문에 수집 된 줄기 세포는 일반적으로 어린이를 치료하는 데 사용됩니다.

Hemopoietic 줄기 세포의 식별

Hemopoietic 줄기 세포는 그들의 식별에 사용될 수있는 CD34라는 마커 단백질을 가지고 있습니다. 따라서 시료가 CD34에 형광 항체로 염색되면 조제물에서 CD34 양성 세포의 수를 평가할 수 있습니다. 세포는 형광 현미경 또는 유동 세포 계측법 (박스 6.1 및 그림 6.19)을 사용하여 측정 할 수 있습니다. 말초 혈액과 제대혈 모두 줄기 세포를 얻기 위해 추가로 가공 할 수 있습니다. 예를 들어 자성 입자에 연결된 항 CD34 항체는 CD34 + 세포에 결합하여 자석을 사용하여 정제 할 수 있습니다.

이식 물질 보관

수확된 줄기 세포는 4 ℃에서 냉장고에 2 ~ 3 일 동안 보관할 수 있습니다. 예를 들어 두번 이상의 수확 절차가 필요하거나 이식편을 받기 전에 환자가 암에 대한 방사선 또는 화학 요법 치료(제 17 장)을 받아야하는 경우 필요합니다 . 장기간 보관이 필요한 경우 줄기 세포는 -160 ℃의 액체 질소 증기에 저장할 수 있습니다. 보관하기 전에 세포를 파괴 할 수 있는 얼음 결정 형성을 방지하기 위해 냉동보존제 dimethylsulfoxide (DMSO)를 첨가합니다. 프로그래밍 된 냉동고는 세포 생존을위한 최적의 속도로 냉각 시키며, 이는 일반적으로 분당 약 1 C입니다.

그림 6.19 제대혈에서 게이팅 된 섹션 B에 표시된 CD34 + 줄기 세포의 유동 세포 계측 특성. Dr. T.F.의 의례. Carr, 로얄 맨체스터 어린이 병원, 영국.

이식 후 지지

BMT 또는 PBSCT 이식을 받은 환자는 감염에 매우 취약합니다. 예를 들어 빈혈증과 같이 혈액 제제의 수혈이 필요한 경우 이 제품에는 CMV가 없어야합니다. CMV는 일부 개인의 잠복 성 감염증입니다. 면역 억제 개인에서는 CMV가 중병을 일으킬 수 있습니다.

CASE STUDY 6.1

Marie는 혈액형 O RhD 음성이고 임신 7 개월 인 31 세의 꽃집입니다. 아기의 아버지는 혈액형 A RhD 양성입니다. Marie는 유산에 대해 걱정하고 있습니다. 유산은 임신 3 개월 전에 발생했습니다. 이러한 유산에도 불구하고 Marie는 D에 민감하게 반응하지 않았으며 자신의 유통 과정에 항 -D 항체가 없습니다. 질문 (a) 신생아의 용혈성 질환을 앓고있는 아기의 기회는 무엇입니까? (b) Marie는이 아이가 태어난 후에 D 항원에 민감해질 수 있습니까?

CASE STUDY 6.2

John은 최근 급성 골수성 백혈병으로 치료받은 50 세의 학교 교사입니다. 그의 컨설턴트는 공격적인 화학 요법과 줄기 세포 이식을받는 것이 좋습니다. 존은이 치료없이 죽을 수 있습니다. 그는 골수를 기증 할 수있는 살아있는 형제 자매가 없으며 부모는 모두 죽었습니다. 질문 (a) 존을 치료하는 최선의 방법은 무엇입니까? (b) 골수 이식이 가능한가?

CASE STUDY 6.3

마이클 (Michael)은 찔린 사건으로 현지 병원의 사고 및 응급실로 이송 된 환자입니다. 마이클은 많은 피를 흘 렸고 즉각적인 수혈이 필요했습니다. 그는 호환 leukodepleted 혈액과 신선한 냉동 플라즈마를 받았다. 그러나 그는 수혈 후 약 4 시간 후에 급성 호흡 곤란을 겪었다. 그는 저혈압과 청색증을 앓 았고 39.5oC의 온도를 나타 냈습니다. 가슴의 검사에서 폐의 체액이 나왔습니다. 질문 Michael의 호흡기 문제의 원인은 무엇입니까?

6.15 요약 혈액 및 혈액 제품의 수혈은 거의 해를 끼치 지 않는 일상적이고 안전한 임상 절차이다. 수혈은 혈액형 항원의 범위와 혈액형 항원에 대한 항체가 문제를 일으킬 수있는 조건에 대한 지식을 통해 크게 촉진되었습니다. 예를 들어 HIV 또는 간염 바이러스와 같은 기증자 선별도 절차의 안전성을 증가 시켰습니다. 호환되지 않는 혈액을 수혈하면 수혈자가 사망 할 수 있지만 드문 경우입니다. 수혈 실험실은 양립성 혈액이 환자에게 제공되고이 검사의 모든 측면이 안전하다는 것을 보장하는 데 관여합니다. 또한 실험실에서는

임산부에게 항체가 존재하면 발달중인 태아에게 문제가 발생할 수 있습니다. 첫 번째 성공적인 신장 이식과 광범위한 조직 및 기관이 이제는 이식 된 이래로 고형 조직의 이식이 상당히 진행되었습니다. 이식 거부는 기증자와 수혜자의 면밀한 일치와 면역 억제 약물 투여에 의해 최소화됩니다. 골수 및 다른 형태의 줄기 세포 이식은 GVHD의 위험을 수반하지만, HLA가 일치하면 환자가 이식 후 신중하게 모니터링해야합니다.

Questions

1. 혈장과 적혈구의 다음 조합 중 어느 것이 응집을 일으키는가? a) 그룹 A 적혈구 및 B 군 혈장; b) 그룹 O 적혈구 및 그룹 O 혈장; c) B 군 적혈구 및 O 형 혈장; d) B 군 적혈구 및 B 군 혈장; e) 그룹 AB 적혈구 및 그룹 A 혈장. 다음 중 진술 (TRUE)은 무엇입니까? a) MHC II 단백질은 모든 유핵 세포에서 발견됩니다. b) MHC I 단백질은 항원 제시 세포에서 발견된다. c) 보체는 박테리아를 용해시키는 단백질 복합체이다. d) 보체 활성화를위한 고전적인 경로는 IgA에 의해 시작된다. e) ABO 비 호환 수혈은 치명적일 수 있습니다. 3. 기증자 등록부에서 헌혈자를 제외해야한다는 것은 다음 중 어느 조건입니까? a) 이전의 간염 바이러스 감염; b) 현재의 HIV 감염; c) 임신; d) 78 세의 기증자. e) 정맥 약물 남용. 4. 혈장에 항 -HLA 항체가있는 잠재적 이식 환자의 원인을 열거하십시오. 5. PBSCT가 골수 이식보다 바람직한 이유 중 하나를 제시하십시오.

FURTHER READINGAvent, ND and Reid, ME (2000) The Rh blood group system: a review. Blood95: 375–387.Basara, N, Blau, WI, Kiehl, MG, Schmetzer, B, Bischoff, M, Kirsten, D,Günzelmann, S and Fauser, AA (2000) Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients.Clin. Transplant. 14(2): 121–126.

Daniels, GL, Cartron, JP, Fletcher, A, Garratty, G, Henry, S, Jorgenson, J, Judd,WJ, Levene, C, Lin, M, Lomas-Francis, C, Moulds, JJ, Moulds, JM, Overbeeke,M, Reid, ME, Rouger, P, Scott, M, Sistonen, P, Smart, E, Tani, Y, Wendel, Sand Zelinski, T (2003) ISBT Committee on Terminology for Red Cell SurfaceAntigens. Vancouver Report. Vox Sang 84: 244–247.Dyer, P and Middleton, D (eds) (1993) Histocompatibility testing: a practicalapproach. IRL Press, Oxford.Edgar, J and David, M (2006) Master medicine immunology: A core text withself-assessment. Churchill Livingstone, Edinburgh.Elmaagacli, AH, Peceny, R, Steckel, N, Trenschel, R, Ottinger, H, Gross-Wilde,H, Schaefer, UW and Beelen, DW (2003) Outcome of transplantation of highlypurified blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical siblingdonors in patients with first chronic phase myeloid leukaemia. Blood 101:446–453.Ginns, LC, Cosimi, AB and Morris, PJ (1999) Immunosuppression inTransplantation. Blackwell Science, Malden, MA, USA.Hill, B (2004) Transfusion science: Aiming for safety. Med. Lab. World http://www.mlwmagazine.comHughes-Jones, NC (2002) Historical review: Red cell agglutination: the firstdescription by Creite (1869) and further observations made by Landois (1875)and Landsteiner (1901). Br. J. Haematol. 119: 889–893.Kjellstrom, BT (2003) Blood substitutes: where do we stand today? J. Int. Med.253: 495-497.Kopko, M and Holland, PV (1999) Transfusion related acute lung injury. Br. J.Haematol. 105: 322–329.Lee, AH and Reid, ME (2000) ABO Blood group system: a review of molecularaspects. In Immunohematology 16: 1–6 Special Millennium Issue.Llewellyn, CA, Hewitt, PE, Knight, RSG, Amar, K, Cousens, S, Mackenzie, J andWill, RG (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease byblood transfusion. Lancet 363: 417–421.Lomas-Francis, C and Reid, ME (2000) The Rh blood group system: the first 60years of discovery. In Immunohematology 16: 7–17 Special Millennium Issue.Palfi, M, Berg, S, Ernerudh, J and Berlin, G (2001) A randomised controlledtrial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparousblood donors dangerous? Transfusion 41: 317–322.Schwartz, HP (2003) Historical Review: Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. Br. J. Haematol. 121: 556–565.Useful web sites:http://www.anthonynolan.comhttp://www.cyto.purdue.edu/ (an excellent website with all you need to knowabout flow cytometry)[http://www.shot-uk.orghttp://www.transfusionguidelines.org](http://www.shot-uk.orghttp:/www.transfusionguidelines.org).