NAT 시행 이후 C형 간염바이러스 수혈감염위험도의 변화

오덕자¹ · 최계령² · 민혁기³ · 강재원¹

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 서울남부혈액원², 중부혈액검사센터³

Residual Risk of Transfusion-Transmitted Infection with Hepatitis C Virus since the Introduction of Nucleic Acid Testing in Korea

DeokJa Oh¹, Gyeryung Choi², Hyukki Min³, Jaewon Kang¹

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross¹, Wonju, Seoul Nambu Blood Center, Korean Red Cross², Seoul, Jungbu Blood Laboratory Center, Korean Red Cross³, Daejeon, Korea

Background: In 2005, the Korean Red cross introduced mini-pool nucleic acid testing (NAT) for human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV), which upgraded to individual donation (ID) NAT including HBV in 2012. In this study, we analyzed the trend of HCV infection among blood donors after introduction of NAT by estimating the residual risk (RR) of transfusion transmitted infection (TTI) of HCV.

Methods: Donation data from 2003 to 2014 were analyzed using the Blood Information Management System (BIMS). Each donation was tested for antibodies and viral RNA for HCV. Prevalence and incidence rate (IR) among repeat donors were determined. RR was determined using the incidence rate/window period model.

Results: During the 12-year period, a total of 29,058,436 donations were screened with 34 HCV NAT yield donations. Calculated RR per million donations for HCV was significantly reduced from 13.41 in the pre-NAT period (2003~2004) to 0.52 in the post NAT period (2006~2007) ($P < 0.001$). Most recently (2013~2014), RR for HCV with TTI was estimated by 0.16 per million donations (1:6,289,308).

Conclusion: RR of TTI with HCV was remarkably decreased since introduction of NAT. However, the prevalence and IR of HCV RNA among first time donors was still high and yield cases were more frequent among repeat donors. Therefore, establishment of a sensitive and accurate screening system and measures for maintaining healthy donors should be considered in order to ensure blood safety. (Korean J Blood Transfus 2015;26:193-203)

Key words: Hepatitis C virus (HCV), Nucleic acid testing (NAT) prevalence, Incidence rate (IR), Residual risk (RR)

Received on March 27, 2015. Revised on June 9, 2015. Accepted on June 9, 2015

Correspondence to: DeokJa Oh

Blood Transfusion Research Institute, Korea Red Cross, 50 Hyeoksins-ro, Wonju 220-170, Korea

Tel: 82-33-811-0201, Fax: 82-33-811-0209, E-mail: dj57_2000@redcross.or.kr

© 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.
Copyright © 2015 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

2011년 WHO는 혈액의 안전성에 대한 'global database' 연례보고서를 통하여 매년 9,200만 단위의 혈액이 채혈되고 있고, 아직도 39개 국가에서는 수혈로 전파되는 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, 이하 HIV), C형 간염바이러스(hepatitis C virus, 이하 HCV), B형 간염바이러스(hepatitis B virus, 이하 HBV)에 대한 검사가 일상적으로 이루어지지 못하며, 저개발 국가에서 채혈되는 혈액의 47%는 품질관리도 되지 않은 검사로 선별되어 수혈되고 있다고 보고하였다.¹⁾ 결국, 혈액의 안전성은 그 나라의 경제수준에 따라 차별화 되며, 우리나라 사정도 그동안 경제력 향상과 비례하여 개선되어왔음은 부인할 수 없다. 국내의 수혈전파성 HIV, HCV, HBV 감염 사례는 보고된 숫자보다는 실제로는 더 많을 것으로 추정되지만, 최근 질병관리본부에서 보고한

국내 수혈감염 사례는 Table 1과 같다.

국가마다 선별검사 방법, 장비와 시약이 다르고, 특정 바이러스 질환의 국민 유병률(prevalence)이 다르므로, 수혈전파성감염질환(transfusion transmitted infectious disease, 이하 TTI)에 대한 발생률(incidence rate, 이하 IR)이나 보고되는 잔존위험도(residual risk, 이하 RR)도 다양하다.²⁻⁷⁾ 국내 헌혈혈액에 대한 anti-HCV 효소면역검사(enzyme immunoassay, 이하 EIA)는 1990년에야 시작되었고, 2005년에 핵산증폭검사(nucleic acid testing, 이하 NAT)가 시행되었다(Table 2). 현재의 선별검사방법 중 TTI를 가장 효과적으로 줄일 수 있는 방법으로 인정받고 있는 NAT를 도입한 나라는 적지 않고, 경제적인 부담에도 불구하고 늘어나고 있으며, 최근에는 혼주 NAT보다 개별 NAT로 전환되고 있는 추세이다. 본 연구자는 HCV에 대하여 NAT 시행 전, 시행 후 및 개별 NAT로 교체 후의 TTI에 대한 RR의 변화를 관찰해 보고자 하였다.

Table 1. Transfusion transmitted infection in Korea (1987~2013)

	1987~2006	2006~2009	2010	2011	2012	2013
HBV	22	1	0	0	0	0
HCV	8	3	0	0	0	0
HIV	16	0	0	0	0	0

White Paper of the Korean Center for Disease Control and Prevention, 2013.

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Table 2. Donor screening test reagents for HCV (2003~2014, KRC)

	2003~2004	2005~2011	2012~2014
anti-HCV (EIA)	LG, Dong-A	LG, Murex	LG
anti-HCV (RIBA)	LG	LG	MP
HCV-NAT		Roche/Chiron (Pool)	Grifols (IDT)

Abbreviations: LG, LG Chemical Ltd Corp.; MP-BIO, MP HCV BLOT 3.0; NAT, nucleic acid amplification test; IDT, individual NAT test; KRC, Korean Red Cross.

대상 및 방법

1. 연구대상

대한적십자사 혈액정보관리시스템(Blood Information Management System, BIMS)의 database에 누적되어 있는 2003년 1월부터 2014년 12월까지 12년간 총 29,058,436건의 헌혈혈액에 대한 선별 검사 자료를 대상으로 하였고,⁸⁾ 대한적십자사 IRB (Institutional review board, 2015. 4)의 심의를 거쳤다. 연구기간은 2003~2004년은 NAT 도입 이전 시기, 2005년 1월~2012년 5월까지의 혼주 NAT 실시 시기, 2012년 6월~2014년 12월까지의 개별 NAT 실시 기간이 포함되었다.

2. 방법

헌혈자에 대한 anti-HCV EIA, 면역블롯검사 (recombinant immunoblot assay, 이하 RIBA), HCV NAT 결과를 분석하였다.

1) 선별 및 확인검사 시약(Screening and confirmatory tests)

Anti-HCV EIA 선별검사시약은 2003~2014년까지 국내 제조사인 LG 사의 3세대 시약(LG HCV 3.0 TMB, LG Chemical Ltd., Seoul, Korea)을 사용하였다. 확인검사는 RIBA 시약(LG HCV confirm, LG Chemical Ltd. Seoul, Korea)을 사용하다가 2011년부터 MP HCV BLOT 3.0 시약(MP-BIO, USA)으로 변경하여 사용하였다. NAT는 2005년 1월부터 2012년 5월까지 약 70% 헌혈자에 대하여는 AmpliScreen bioMerieux combination system (COBAS AmpliScreen HCV test, Roche Diagnostics, Branch-burg, NJ, USA, 24pool), NucliSens EasyMag (bioMerieux, Boxtel, Netherlands)을, 약 30% 헌혈자에 대하여는 Procleix HIV-1/HCV Assay enhanced Semi-Automation System (eSAS, Novartis/Gen Probe,

Emeryville, CA, USA, 16pool)을 사용하였는데 HCV RNA 95% 검출한계(limit of detection, LOD)는 3.1~4.2 IU/mL이었다.^{9,10)} 2012년 6월부터는 모든 헌혈자에 대하여 HBV까지 포함된 개별 NAT로 Procleix Tigris system (Procleix ULTRIO PLUS Assay, Grifols/Gen Probe, Emeryville, CA, USA, IDT)으로 upgrade 하였는데 HCV 95% LOD는 3.4~10.7 IU/mL이다.¹¹⁾

2) 유병률, 발생률, 잔존위험도

본 연구에서 HCV 유병률은 전체 헌혈자 중 확인검사인 RIBA 또는 NAT 양성으로 판정된, 진양성자 비율로 정의하였다. 발생률(incidence rate, IR)은 초회헌혈자가 아닌 다회헌혈자 중에서 RIBA 또는 NAT 양성자로 전환된, 새로운 감염자 비율로 정의하였고, IR을 산출하기 위한 양성전환 건수는, NAT가 시행되기 전인 2003~2004년에는 HCV RIBA 양성 건수, NAT가 실시된 이후인 2005년부터는 NAT 양성 건수를 사용하였다. ‘HCV NAT yield’는 anti-HCV EIA는 음성(혈청학적 검사 음성)이지만, NAT 양성(HCV RNA 양성)인 경우를 말하며, ‘yield rate’는 헌혈자 중에서 yield로 판정된 건수를 비율로 나타낸 것이다. 본 연구에서는 12년 동안의 연간 유병률을 비교하였고, IR과 RR은 12년 기간을 혼주 NAT가 시행된 해인 2005년, 개별 NAT가 6월부터 시행된 2012년을 제외하고 NAT 도입 이전인 2003~2004년, 혼주 NAT 실시 시기인, 2006~2011년까지를 2년씩 세 구간, 개별 NAT 실시 시기인 2013~2014년으로, 총 다섯 구간으로 구분하여 비교하였다. IR은 다회헌혈자군에서의 양성전환건수를 ‘Kaplan meier plot’에 근거한 half point year 방식으로 계산된 total person-years로 나누어 산출하였고, RR은 보편적으로 많이 사용하는 ‘IR/window period 방법’인 $RR=IR \times WP/365$ 공식으로 산출하였다.³⁾ 보고된 window period는 다양하나 본 연구에서는

anti-HCV RIBA는 66일, HCV NAT는 10일로 적용하였다.^{12,13)} IR과 RR은 다회헌혈자군에서의 발생률로 산출하는 것이 정석이나, 초회헌혈자군에서의 진양성 건수로 동일한 방식으로 산출하여 다회헌혈자군과 비교하여 보았다.

3) 통계 분석

Chi-square trend로 NAT 도입 이전 부터 2014년까지 HCV RR의 감소 또는 증가 경향을 관찰하였고, Chi-square test로 NAT 이전 시기를 포함한 연도 구간별 RR의 유의한 차이 여부를 관찰하였다. *P* value의 유의 기준은 0.001 미만이다.

결 과

2003년 1월에서 2014년 12월까지 헌혈한 29,058,436건 중 다회헌혈자 비율은 81.5%이었고, 남성은 74.5%였다. 연령별로는 20대 45.1%, 10대 35.6%, 30대 12.1%, 40대 5.3%, 50대 1.7%, 60대 0.1%로 10대 및 20대가 80.6%를 점유하고 있으며

연도별로 유사한 경향을 보였다.

1. HCV 유병률

헌혈자 HCV 유병률은 2003년 이후 매년 감소하고 있다(Table 3). 초회헌혈자군의 유병률이 다회헌혈자군에 비하여 높고(Fig. 1), 여성헌혈자군의 유병률이 남성헌혈자군에 비하여 높았다(Fig. 2). Anti-HCV EIA 양성률은 연도별 차이가 많고, 확인검사인 RIBA 양성률도 NAT 이전 시기에는 EIA 양성률의 약 20~30% 정도였으나 매년 감소하여, 2014년 현재 EIA 양성률의 5~8% 정도만 RIBA 양성으로 판정되고 있다. RIBA와 HCV NAT 양성 일치율은 2005~2010년까지는 80~86%이었으나, RIBA 시약이 변경된 2011년부터는 50% 미만으로 낮아졌다(Table 3).

2. HCV NAT yield

NAT 시행 기간 동안 HCV NAT 양성건수는 총 1,399건이었고, 이중 항체 음성이며 RNA 양성인

Table 3. Prevalence of anti-HCV (RIBA) and HCV RNA among Korean blood donors

Year	Donors	Anti-HCV EIA (%)	Anti-HCV RIBA (/10 ⁵)	HCV NAT (/10 ⁵)
2003	2,493,870	2,069 (0.083)	720 (28.87)	
2004	2,276,013	1,646 (0.072)	367 (16.12)	
2005	2,223,636	5,009 (0.225)	298 (13.40)	230 (10.34)
2006	2,260,603	4,499 (0.200)	248 (10.97)	216 (9.55)
2007	2,028,684	3,177 (0.157)	183 (9.02)	163 (8.03)
2008	2,265,592	2,213 (0.098)	165 (7.28)	148 (6.53)
2009	2,461,880	2,508 (0.102)	177 (7.19)	153 (6.21)
2010	2,514,699	2,105 (0.084)	178 (7.08)	144 (5.72)
2011	2,448,516	3,771 (0.154)	186 (7.60)	113 (4.61)
2012	2,542,495	3,928 (0.154)	204 (8.02)	86 (3.38)
2013	2,708,173	2,296 (0.085)	134 (4.94)	75 (2.77)
2014	2,844,538	3,381 (0.067)	121 (4.25)	71 (2.50)
Total	29,058,436	36,602 (0.126)	2,981 (10.26)	1,399 (5.76)

Abbreviation: RIBA, recombinant immunoblot assay.

Fig. 1. Prevalence of HCV infection among first time donors (FTD) and repeat donors (RPD).

Fig. 2. Prevalence of HCV infection among blood donors by gender.

Fig. 3. Number of HCV NAT yield among first time and repeat donors.

yield 건수는 34건으로 yield rate는 $1.40/10^6$ (1: 714,285)이다. HCV RNA 양성인 경우 대부분 RIBA 양성을 보였으나, RIBA가 음성을 보인 건수도 4 건 있었다. HCV NAT yield rate는 다회헌혈자군이 $1.51/10^6$ (30건, 1:662,251)으로 초회헌혈자군 $0.90/10^6$ (4건, 1:1,111,111)보다 높고, 여성헌혈자군이 $2.00/10^6$ (13건, 1:500,000)으로 남성헌혈자군의 $1.18/10^6$ (21건, 1:847,457)보다 높았다(Fig. 3).

연도별 yield 건수는 초기에 비해 감소한 것 같으나 연도별 편차가 있었다.

3. HCV 발생률(IR)

NAT 이전 시기는 확인검사가 anti-HCV RIBA 결과이므로 NAT 시행 시기의 결과와는 차이를 보인다(Table 4, Fig. 4). 성별에 따른 연도별 IR은 남자헌혈자군의 경우 2003년 $25.9/10^5$ pyrs, 2005

Table 4. HCV incidence rate among first time and repeat donors in person years

Year	First time donors			Repeat donors		
	Total Pyrs	Number	IR (/10 ⁵ pyrs) (95% CI)	Total Pyrs	Number	IR (/10 ⁵ pyrs) (95% CI)
2003~2004*	1,812,918	514	28.35 (26.00~30.91)	7,725,761	573	7.42 (7.17~8.44)
2006~2007	1,624,022	248	15.27 (13.48~17.29)	6,934,173	131	1.89 (1.59~2.24)
2008~2009	1,758,151	213	12.12 (10.59~13.86)	7,696,492	88	1.14 (0.93~1.41)
2010~2011	1,943,282	190	9.78 (8.48~11.27)	7,982,891	67	0.84 (0.66~1.07)
2013~2014	1,818,766	94	5.17 (4.22~6.33)	8,926,510	52	0.58 (0.44~0.76)

*2003~2004 confirmed by RIBA positive, 2006~2014 confirmed by NAT positive.

Abbreviations: Pyrs, person years; IR, incidence rate; CI, confidence interval.

Fig. 4. Incidence of HCV RNA positive donors among repeat donation.

년 6.7/10⁵ pyrs, 2014년 1.0/10⁵ pyrs으로 감소하였고, 여성헌혈자군도 2003년 8.3/10⁵ pyrs, 2005년 4.2/10⁵ pyrs에서 2014년 0.9/10⁵ pyrs까지 감소하였다(Fig. 4). HCV NAT 이전 시기 2003~2004년의 다회헌혈자군에서의 IR은 7.42/10⁵ pyrs였으나, NAT 시행 1년 후인 2006~2007년의 IR은 1.89/10⁵ pyrs로 유의하게 감소하였고($P < 0.001$), 그 이후에도 감소하는 경향을 보였다(Table 4).

4. 수혈전파성 HCV 감염 잔존위험도(RR)

연구대상 기간의 발생 건수 및, total person years로 산출된 발생률은 Table 5와 같다. HCV NAT 이전 시기의 다회헌혈자군에서의 RR은

13.41/10⁶ donations (1:74,566)이었으나, NAT가 시행된 1년 후인 2006~2007년의 RR은 0.52/10⁶ donations (1:1,930,502)로 유의하게 감소하였다($P < 0.001$). 그 이후에도 2010~2011년 0.23/10⁶ donations (1:4,366,812)까지 낮아졌다($P < 0.001$). 개별 NAT로 전환된, 가장 최근인 2013~2014년의 RR은 0.16/10⁶ donations (1:6,289,308)으로 16-24 혼주 NAT 시행 시기인 2010~2011년에 비하여 낮아진 것으로 보이나 통계적으로 유의하지는 않았다($P = 0.43$). 초회헌혈자군에서 산출된 IR과 RR은 다회헌혈자군에 비하여 높은 것을 확인할 수 있었다(Table 5).

Table 5. Residual risk of TTI with HCV among Korean blood donors

Year	First time donors		Repeat donors		Total	
	IR/10 ⁵ pyrs (95% CI) ⁵	RR/10 ⁶ donations (95% CI)	IR/10 ⁵ pyrs (95% CI)	RR/10 ⁶ donations (95% CI)	IR/10 ⁵ pyrs (95% CI)	RR/10 ⁶ donations (95% CI)
2003~2004*	28.35 (26.00~30.91)	51.27 (1:19,506) (47.02~55.90)	7.42 (7.17~8.44)	13.41 (1:74,566) (12.96~15.27)	11.40 (10.74~12.09)	20.61 (1:48,520) (19.42~21.87)
2006~2007	15.27 (13.48~17.30)	4.18 (1:239,062) (3.69~4.74)	1.89 (1.59~2.24)	0.52 (1:1,930,502) (0.44~0.61)	4.43 (4.00~4.90)	1.21 (1:826,446) (1.10~1.34)
2008~2009	12.12 (10.59~13.86)	3.32 (1:301,295) (2.90~3.80)	1.14 (0.93~1.41)	0.31 (1:3,194,888) (0.25~0.39)	3.18 (2.84~3.56)	0.87 (1:1,149,425) (0.78~0.98)
2010~2011	9.78 (8.48~11.27)	2.64 (1:373,273) (2.32~3.09)	0.84 (0.66~1.07)	0.23 (1:4,366,812) (0.18~0.29)	2.59 (2.29~2.93)	0.71 (1:1,408,450) (0.63~0.80)
2013~2014	5.17 (4.22~6.33)	1.39 (1:719,424) (1.16~1.73)	0.58 (0.44~0.76)	0.16 (1:6,289,308) (0.12~0.21)	1.36 (1.16~1.60)	0.37 (1:2,702,702) (0.32~0.44)

*2003~2004 confirmed by RIBA positive, 2006~2014 confirmed by NAT positive.

Abbreviations: Pyrs, person years; IR, incidence rate; RR, residual risk; CI, confidence interval.

고 찰

국내 HCV 감염 유병률은 검사대상이나 방법에 따라 다양하게 보고되었다. 1999년 군입대장병을 대상으로 조사한 anti-HCV 양성률은 0.19%로 보고되었고,¹⁴⁾ 2000년 40세 이상 성인의 anti-HCV 보유률은 1.3%정도, 2009년 20세 이상 건강검진자의 anti-HCV 양성률은 0.78%라고 보고되었다. HBV와 같이 HCV도 연령이 높아질수록 항체보유율도 높다. 그리고 국내에서도 지역에 따른 항체보유율이 0.78~1.29%로 다양하게 보고되었다.¹⁵⁾ 일반국민과 달리 엄격하게 선택된 헌혈자군에서의 HCV 유병률은 상대적으로 높지 않은데, 2012년 Oh 등¹⁶⁾은 헌혈자의 anti-HCV EIA 양성률이 0.16%, HCV RNA 양성률은 0.06%로 보고하여, 항체 유병률과 HCV RNA 유병률은 큰 차이가 있음을 보고하였다.

국내 헌혈혈액에 대한 anti-HCV 선별검사는 1990년 시작되었지만, 1990년 이전 혈액을 수혈

받은 환자들에게는 심각한 수혈부작용이 발생하였는데, 2007~2010년 만성 C형 간염환자를 대상으로 실시한 역학조사에서도 대조군에 비하여 과거 수혈이력이 3배 이상 높았다는 사실이 확인되었다.¹⁵⁾ NAT가 시행된 2005년 이전까지는, 민감도가 낮은 anti-HCV EIA만으로는 window period 현상을 막을 수는 없었고, 1987~2009년까지 25건의 2005년 이전의 수혈과 관련된 HCV 감염이 보고되었다. 특히 수혈이 빈번한 고위험군인 혈우병환자나, 정맥주사 약물남용자의 43~57%에서 anti-HCV나 HCV RNA가 양성이며, 외국인 근로자나 북한 이탈 주민의 HCV 유병률이 국내인보다 높다고 보고하고 있는 바,¹⁵⁾ HCV에 대한 선별검사의 민감도의 중요성은 간과 될 수 없다. 2005년 1월부터 HIV, HCV NAT가 mini-pool 검사로 모든 헌혈혈액에 시행된 이후 수혈된 혈액으로 인한 HIV, HCV 감염사례는 2014년 말 현재까지 보고되지는 않고 있다.

나라마다 특정 바이러스질환의 유병률, 선별검

사수준 및 감염관리정책에 따라 그 나라에서 수혈되는 혈액의 위험도는 다양할 것이다.³⁾ 그러나 새로운 선별기법이 소개되고, 먼저 도입한 나라는 그 결과를 보고하고 정보를 공유하는 것은 혈액의 안전성을 도모하기 위하여 필요한 일일 것이다. 프랑스의 Pillonel 등²⁾은 HCV에 대한 수혈 감염위험도가 NAT 시행 이전에는 $1.16/10^6$ donations (1:860,000)이었으나 2001년 NAT 도입 후에는 $0.12/10^6$ donations (1:8,300,000)으로 10배나 낮아졌음을 보고하였고, 아랍-에미레이트의 Al Shaer 등¹⁷⁾은 혼주 NAT에서 개별 NAT로 교체한 후 낮아진 잔존위험도를 보고하였다. 그러나 NAT를 도입한다고 수혈감염위험도가 무조건 낮아지기만 하는 것은 아니다. 1999년 HIV, HCV NAT를 도입한 미국의 경우에 매년 낮아지던 위험도가 Zou 등⁴⁾의 보고에서 2007~2008년에 $0.87/10^6$ donations (1:1,149,000)으로 오히려 2005~2006년의 $0.57/10^6$ donations (1:1,754,385)에 비하여 높아진 수치를 나타냈다. 남 파키스탄의 Moiz 등⁵⁾은 HCV 유병률이 다른 나라에 비하여 워낙 높은 상황으로 NAT를 실시하여도 잔존위험도가 $71.9/10^6$ donations (1:13,900)로 높음을 보고하고 있는 바, 검사의 질이 높아지는 것만으로 혈액의 안전성이 보증될 수 있는 것은 아님을 알 수 있었다. 물론 위험성 높은 헌혈자군이라 할지라도 민감도 높은 NAT 같은 선별검사로 감염혈액을 배제할 수 있음은 다행한 일이다. 그러나 보다 근본적으로 혈액의 안전성을 유지할 수 있는 방법은 안전한 헌혈자군의 유지와 관리라고 사료된다. 일본은 아시아 국가 중 가장 먼저 NAT를 도입한 나라이며, HBV도 가장 먼저 NAT로 선별하고 있음에도, 아직도 매년 4~14명의 occult HBV infection (OBI) 혈액에 의한 TTI가 보고되고 있고,¹⁸⁾ Vermeulen 등¹⁹⁾은 남아공에서 개별 NAT를 이미 4년간 시행하고 있는 중임에도, NAT 음성으로 출고

된 혈액을 통해 HBV 감염이 발생하였음을 보고한 바, 개별 NAT라도 감염 위험이 전혀 없는 혈액의 확보는 불가능함을 시사하고 있다. 그러므로 특정집단에서의 질환의 전파가능성을 최소화하기 위해서는 이환 여부를 검출할 수 있는 민감한 검사가 필수적이며, 경제적인 여건이 허락한다면 가장 민감하고 정확한 선별검사를 적용할 수 있도록 하는 것은 당연하고, 그 뿐 아니라 특정 질환에 대한 전파 양상, 국민 유병률과 헌혈자군의 특성에 따른 관리정책이 함께 고려되어야 할 것이다. Zou 등⁴⁾의 보고처럼 미국의 HIV, HCV 발생률과 잔존위험도가 높아진 것은 risky한 10대 및 유입 이민자들의 헌혈자 증가가 영향을 미친다고 분석하였다. 즉 위험한 생활양식에 노출이 많은 연령 및 집단의 헌혈자군으로의 유입이 늘어나면, 감염에 대한 위험도는 그만큼 높아질 것이다.

본 연구 결과에서는 수혈전파 HCV 감염에 대한 잔존위험도는 NAT 시행 이전인 2003~2004년에 비하여 2006~2014년까지 유의하게 감소하였다. 특히 2003~2004년 다회헌혈자군에서의 RR은 HCV NAT가 시행된 이후인 2006~2007년에 무려 25배나 감소하였다. 그러나 혼주 NAT와 개별 NAT의 차이는 기대한 만큼 유의하지는 않게 나타났다.

혈액의 안전성 확보를 위해서는 다회헌혈자의 양성전환률로 산출되는 잔존위험도 뿐 아니라, 초회헌혈자의 높은 유병률에 관심을 가져야 할 것으로 사료된다. 헌혈자의 약 20%를 점유하고 있는 초회헌혈자군의 HCV 유병률은 다회헌혈자에 비하여 무려 9~10배나 높아서, 그들에 대한 병력조사, 이학적 검사 및 선별검사에 허점이 생긴다면 혈액의 안전성은 위협을 받게 될 것이다. 또 감염초기를 시사하는 window period 헌혈을 나타내는 yield 건수 및 비율이 초회보다 다회헌

혈자군에서 높다는 사실이 확인되어 그 동안 안전하다고만 생각되어온 다회헌혈자관리에 대한 대안이 필요하다는 생각도 들었다. 수혈로 전파되는 HIV, HCV 및 HIV 바이러스의 증폭속도와 헌혈 당시의 바이러스의 혈중 농도 및 검출하는 NAT의 민감도에 따라 한계도 있어 아무리 NAT로 선별을 한다고 하더라도 여전히 감염자가 생기고 있어¹⁸⁻²⁰⁾ 위험도가 제로인 안전한 혈액의 확보가 쉬운 일이 아님을 알 수 있다.

HCV는 역학적으로 전파경로가 확인되지 않은 경우가 60%나 되므로, 다회헌혈자들 중에서 새로운 감염자의 발생률을 줄이기 위하여 어떤 정보를 제공하고 관리해야 하는지 막연한 부분이 없지 않다. 그러나 이미 알려진 감염경로 및 HCV 감염과 관련된 정보는 문진자들이 충분히 숙지하여 고령, 여성 다회헌혈자들에 대한 철저한 헌혈 전 문진으로 HCV 감염 위험성을 최소화 할 수 있게 할 필요가 있다고 사료된다.

결론적으로, 민감하고 정확한 검사방법인 NAT를 헌혈혈액의 HCV 선별검사로 도입함으로써 혈액의 안전성은 과거에 비하여 유의하게 증가하였음은 확인할 수 있었다. 그러나 선별검사에만 혈액의 안전성 보증을 의존할 것이 아니라, 초회 및 다회헌혈자들의 특성에 따른 면밀한 문진 및 관리 정책으로 수혈로 인한 HCV 감염을 막을 수 있도록 노력해야 할 것으로 사료된다.

요 약

배경: 2005년 대한적십자사에서는 HIV, HCV에 대한 혼주핵산증폭검사(mini-pool nucleic acid testing, NAT)를 도입하였으며, 2012년에는 HBV가 포함된 개별검사 NAT 시스템으로 대체되었다. 본 연구에서는 NAT 도입 이후의 HCV에 대한 수혈감염 잔존위험도를 측정함으로써 헌혈자에

서의 HCV 감염의 추이를 분석하였다.

방법: 혈액정보관리시스템을 이용하여 2003년부터 2014년까지의 헌혈 혈액의 데이터를 분석하였다. 각각의 헌혈 혈액에 대하여는 HCV항체검사와 HCV RNA 검사가 실시되었다. 초회 및 다회헌혈자군의 유병률과 발생률을 산출하였고, HCV에 대한 수혈감염 잔존위험도(residual risk, RR)를 incidence rate/window period model로 산출하였다.

결과: 12년 동안 총 29,058,436건의 헌혈 혈액에 대한 검사가 실시되어 34건의 NAT yield가 발생하였다. HCV에 대한 잔존위험도는 NAT 도입 전(2003~2004)인 13.41/10⁶ donations에서 NAT 도입 후(2006~2012) 0.52/10⁶ donations로 급격히 감소하였으며($P < 0.001$), 가장 최근의(2013~2014) HCV 수혈 감염 잔존위험도는 100만명 당 0.16으로 계산되었다(1:6,289,308).

결론: NAT 도입 이후 HCV에 대한 수혈감염 잔존위험도는 현저하게 감소하였다. 그러나 초회헌혈자군에서의 유병률은 여전히 높고, 다회헌혈자군에서는 yield 사례가 여전히 빈번하게 나타났다. 따라서 혈액의 안전성 보증을 위해 민감하고 정확한 선별검사방법의 확립과 건강한 헌혈자를 확보하기 위한 수단이 고려되어야 한다고 사료된다.

References

1. WHO. Global database on blood safety. Summary report 2011, WHO. http://www.who.int/bloodsafety/global_database/tools/en/ [Online] (last visited on 9 April 2015).
2. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM; Transfusion-Transmissible Agents Working Group of the French Society of Blood Transfusion. Trends in residual risk

- of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002;42:980-8
3. Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002;42:966-72
4. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, Foster GA, Krysztof DE, Musavi F, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010;50:1495-504
5. Moiz B, Moatter T, Shaikh U, Adil S, Ali N, Mahar F, et al. Estimating window period blood donations for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus by nucleic acid amplification testing in Southern Pakistan. *Transfusion* 2014;54:1652-9
6. Shi L, Wang JX, Stevens L, Ness P, Shan H. Blood safety and availability: continuing challenges in China's blood banking system. *Transfusion* 2014;54:471-82
7. Bruhn R, Lelie N, Busch M, Kleinman S; International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion* 2015;55:1195-205
8. Korean Red Cross. Blood Services statistics 2014. Seoul: Korean Red Cross, 2014
9. Gen-Probe Inc. The manual of Procleix HIV-1/HCV Assay. IN0065 Rev. B. San Diego: Gen-Probe Inc., c2002
10. Roche Molecular Systems Inc. The manual of COBAS AmpliScreen™ HCV Test, version 2.0. 03577139001-03. New Jersey: Roche Molecular Systems Inc., 2005
11. Gen-Probe Inc. The manual of Procleix Ultrio Plus Assay. 502432 Rev. A. San Diego: Gen-Probe Inc., 2012
12. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al; NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64
13. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90
14. Kim RK, Ahn BM, Lee DS, Lee KM, Park YM, Lee YS, et al. Changes in the positivities of HBsAg and anti-HCV antibody among army draftees in Korea. *Korean J Hepatol* 2000;6:474-80
15. The Korea Association for the study of the liver. White Paper on liver diseases in Korea. Seoul: The Korea Association for the Study of the Liver. 2012
16. Oh DJ, Park YM, Seo YI, Lee JS, Lee JY. Prevalence of hepatitis C virus infections and distribution of hepatitis C virus genotypes among Korean blood donors. *Ann Lab Med* 2012;32:210-5
17. Al Shaer L, AbdulRahman M, John TJ, AlHashimi A. Trends in prevalence, incidence, and residual risk of major transfusion-transmissible viral infections in United Arab Emirates blood donors: impact of individual-donation nucleic acid testing, 2004 through 2009. *Transfusion* 2012;52:2300-9
18. Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, et al. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion* 2013;53:1393-404

19. Vermeulen M, Dickens C, Lelie N, Walker E, Coleman C, Keyter M, et al. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: estimated and observed window period risk. *Transfusion* 2012;52:880-92
20. Nübling CM, Heiden M, Chudy M, Kress J, Seitz R, Keller-Stanislawski B, et al. Experience of mandatory nucleic acid test (NAT) screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. *Transfusion* 2009;49:1850-8