신종감염병과 혈액제제 안전

오덕자¹ · 강재원¹ · 허 광² · 조 덕³ · 임채승⁴

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 혈액관리본부², 삼성서울병원 진단검사의학과³, 고려대학교병원 진단검사의학과⁴

Emerging Infectious Disease and Safety of Blood Components

Deok Ja Oh¹, Jae-Won Kang¹, Kwang Huh², Duck Cho³, Chae-Seung Lim⁴

Blood Transfusion Research Institute¹, Blood Services Headquarters², Korean Red Cross, Wonju, Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center³, Department of Laboratory Medicine, Korea University Medical Center⁴, Seoul, Korea

Recently, the emergency of Middle East Respiratory Syndrome in Korea raised public concern regarding emerging infectious disease (EID) and affected the strategy for blood safety. Although some cases of EID such as West Nile virus in the United States and hepatitis E virus in Japan emerged in a restricted area, the emergence can rapidly affect the situation in other countries in a globalized society with advancements in transportation and international exchange. Because the risk of transfusion-mediated infection may occur by the agent of EID which can be transmitted through blood, the strategy for safety must be considered for agents that were not tested in the stage of blood donor screening. We reviewed the characteristics of transfusion-transmissible EIDs raising concerns worldwide and the strategies which had been adopted. (Korean J Blood Transfus 2015;26:235-248)

Key words: Emerging infectious disease, Blood safety, Transfusion

서론

2015년 5월 중동지역에서 감염된 사람을 통해 국내로 유입되어 온 나라를 떠들썩하게 만들었던 중동호흡기증후군 코로나 바이러스(Middle east respiratory syndrome-Corona virus, MERS-CoV)에 의한 소위 ‘메르스 사태’가 이제는 진정되었다. 이 신종감염병(emerging infectious disease, EID) 확산 사태는 첫 번째 감염자로부터 의료기관을 중심으로 확산되어 2015년 11월 27일 현재 총

186명의 확진자와 38명의 사망자를 발생시키고 막을 내렸다. 20.4%의 사망률(mortality)을 보이며 온 국민을 공포로 몰아넣고 관광산업을 비롯한 국내 여러 분야에 심각한 영향을 끼쳤다.

이와 같은 EID의 국내 유행 사례는 이번뿐 아니라 2002년 중증급성호흡기증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS), 2009년 신종인플루엔자 A (Swine Flu, influenza A virus subtype H1N1)때도 유사한 영향을 끼쳤었고, 2015년 4월 세계보건기구(World Health Organization, WHO)

Received on November 23, 2015. Revised on December 15, 2015. Accepted on December 16, 2015

Correspondence to: Deok Ja Oh
Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, 50 Hyeoksin-ro, Wonju 26465, 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

는 홍콩을 중심으로 다시 유행 기미를 보이고 있는 홍콩독감(Hong Kong Flu, influenza A virus subtype H3N2)에 대한 경고를 내리고 있는 상황이다.

인간으로부터 채혈된 혈액제제를 환자에게 공급하는 혈액관리 측면에서 볼 때 새로운 감염병의 발생은 혈액의 안전성을 가장 크게 위협하는 요소가 된다. 전파경로가 불확실하고, 질병의 경과 및 세균이나 바이러스의 혈중 내 잔여 여부를 확인할 검사법이 개발되지 않은 경우에는 혈액제제의 안전성을 보증할 수가 없기 때문이다. EID에 대한 헌혈보류기간이나 혈액제제 안전관리대책은 나라마다 상황에 따라 다르게 적용하고 있는데, 분명한 것은 향후에도 효율적인 진단법은 제한될 것이고 특정지을 수 없는 미생물에 의한 EID는 계속 발생하고, 유행될 것이라는 점이다.

저자들은 최근 경험한 MERS 사태를 통하여 국내 유입 및 향후 유입가능성이 있는 대표적인 EID에 대하여 문헌 및 자료를 통하여 정리하고, 다른 나라에서의 상황과 해당국가에서 시행하고 있는 혈액제제 안전성 확보 방안을 알아보았다. 국내에서 그 동안 유행했던 EID에 대한 대책과 유행 가능성이 있는 EID에 대한 안전성 확보 방안도 함께 정리해 보았다. 문헌 및 정보 자료는 국내 질병관리본부,¹⁾ WHO,^{2,3)} 미국 FDA,⁴⁻¹⁰⁾ 일본의 후생노동성 자료를¹¹⁻¹³⁾ 참조하였다.

본 론

1. EID의 정의 및 발생 원인

WHO에서는 EID를 과거 20년 동안에 발생률이 꾸준히 증가되고 있거나, 발생 후 감소추세를 보이다 어느 시점부터 갑자기 유행하고 확산되는 질환들로 정의하고 있다.¹⁴⁾ 이러한 EID의 등장과

확산에는 신체적, 환경적, 유전적, 생물학적, 사회학적, 정치학적, 경제학적 요소와 같이 여러 가지 요인이 관련되는데 1992년 미국 Emory 대학의 Institute of Medicine의 보고서에서는 이러한 EID의 등장 요인으로 인구의 변화 및 인간 행동방식의 변화, 산업기술의 진보, 경제적 성장 및 대지 활용 방식의 변화, 국제적 교류의 활성화, 미생물학적 적응 및 변화, 현실 만족에 의한 공공 의료정책의 붕괴의 6가지 요인을 들었다.¹⁵⁾ 2003년에는 이에 추가된 7가지 증가 요인으로, 감염에 대한 감수성, 기후 및 날씨, 생태계의 변화, 빈곤 및 사회적 불평등, 전쟁과 기근, 정치적 의지의 결여, 생물학적 테러를 제시하였다.¹⁵⁾

2. 수혈감염 가능 EID의 해외 현황 및 혈액 안전대책

특히 혈액을 매개로 전파되는 EID는 수혈에 의한 감염의 가능성이 존재하기 때문에, 안전한 혈액제제 확보를 위해서는 이에 대한 대비책을 사전에 강구해 두는 것이 중요한 일일 것이다.

2009년 미국 혈액은행협회(American Association of Blood Bank, AABB)에서는 혈액안전성에 영향을 끼칠 수 있는 EID로 68종의 병원체에 대하여 Fact Sheet를 발행하였으며, 과학적/역학적 근거, 대중의 인지도 및 규제기관의 관심 정도, 대중의 관심도에 따라 등급을 구분하였으며, 과학적/역학적 근거는 “낮음”에서 “높음”까지로 다양하지만 규제기관의 관심도가 큰 경우 “Red”, 과학적/역학적 근거가 충분한 경우 “Orange”, 과학적/역학적 근거가 “없음”에서 “낮음”정도 이면서 규제기관의 관심도가 조금이라도 있는 경우 “Yellow”, 위험도를 지니고 있으나, 현 상황에서는 우선적인 고려가 되지 않는 경우 “White”로 구분하였다 (Table 1).¹⁴⁾ 또한 2011년에 황열바이러스(Yellow Fever Virus)와 홍역바이러스(Measles virus), 2013

Table 1. Prioritization of emerging infectious disease agents classified by American Association of Blood Banks

Category	Definition	Agents
Red	Agents with low to high scientific/epidemiologic evidence of risk regarding blood safety with the potential for severe clinical outcomes.	Variant Creutzfeldt-Jakob disease prion (vCJD prion), Dengue virus (DENV), Babesia species
Orange	Agents with scientific/epidemiologic evidence of risk regarding blood safety that might support their elevation to a higher priority at some time in the future	Chikungunya virus, St. Louise Encephalitis Virus (SLEV), Leishmania Species, Plasmodium species, <i>Trypanosoma cruzi</i> (<i>T.cruzi</i>)
Yellow	Agents with absent to low scientific/epidemiologic evidence of risk regarding blood safety for which there is public and/or regulatory concern	Chronic Wasting Disease Prion (CWD prion), Human Herpesvirus-8 (HHV-8), HIV variants, Human parvovirus B19 (B19V), Influenza A subtype H5N1, Simian Foamy Virus (SFV), <i>Borrelia burgdorferi</i> , Hepatitis A Virus (HAV)
White	Agents evaluated but for which no higher prioritization appears warranted at this time	Classical CJD, Borna disease virus (BDV), Colorado tick fever virus (CTFV), Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV), Eastern equine encephalitis virus (EEEV), Ebola virus, Enteroviruses, Epstein-Barr virus (EBV), GB/Hepatitis G virus (HGV), Hantavirus, HBV variant, Hepatitis E Virus (HEV), Herpesvirus other than CMV, EBV, and HHV-8, HTLV variant, Influenza A and B other than H5N1, Japanese encephalitis virus (JEV), La Crosse virus, Lassa virus, lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV), Marburg virus (MARV), monkeypox virus (MPV), Mumps virus, Papillomavirus, Polyomavirus, Porcine endogenous retrovirus (PERV), Porcine parvovirus (PPV), Rhabdovirus, SARS-Corona virus (SARS-CoV), Tick-borne encephalitis virus complex (TBEV), Torque teno virus (TTV), Vaccinia virus, Variola virus, Western equine encephalitis virus (WEEV), <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Orientia tsutsugamushi</i> , <i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia</i> species, <i>Brucella</i> species, <i>Chlamidia pneumomiae</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Filariae</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei</i>

년에 Human Parvovirus 4와, MERS-CoV를 추가로 지정하여 Fact Sheet에 기재하였다.¹⁶⁾

수혈감염 가능성이 있는 다양한 EID 중에서 전

세계적으로 혈액제제의 안전과 관련하여 비교적 크게 관심을 받았던 주요 질환과 이와 관련된 혈액안전대책을 다음과 같이 정리하였다(Table 2).

Table 2. Summary of the current situation of strategy for blood safety related with transfusion-transmissible emerging infectious disease agents in other countries

Agents/Countries	Strategy for blood safety
vCJD prion	
United Kingdom	Import of blood product from BSE-free area Introduction of universal leukoreduction
United States	Deferral for the donors who have been resided in United Kingdom for 3 months or more from 1980 through 1996, in the rest of Europe for 5 years or more since 1980
Japan	Deferral for the donors who have been resided in United Kingdom for 1 months or more from 1980 through 1996, for 6 months or more from 1997 to 2004, in Ireland, Italy, Netherland, Saudi Arabia, Spain, Germany, France, Belgium, and Portugal for 6 months from 1980 through 2004, in Austria, Greece, Sweden, Denmark, Finland and Luxemburg for 5 years from 1980 through 2004, in Switzerland for 6 months or more since 1980, in the rest of Europe for 5 years or more since 1980
West Nile Virus	
United States	Introduction of nucleic acid amplification test
Japan	Prohibition of blood collection for 4 weeks from the donors who returned from abroad Stockpile of reagent for nucleic acid amplification test for about 95,000 donors
Plasmodium species	
United States	Deferral for 1 year for travel to endemic areas, 3 years for those who have lived for or more years in endemic areas or previously had malaria and are now asymptomatic
Japan	Deferral for 1 year for travel to endemic areas, 3 years for those who have lived for 1 or more years in endemic areas
Denmark, United Kingdom, Finland and New Zealand	Antibody test for those who lived for 5 or more years in endemic area, or developed febrile illness within 6 months after a stay in endemic area, or have history of malaria within 3 years.
SARS-CoV	
WHO	Deferral for 3 weeks after the last day of contact, for 1 month after full recovery and cessation of therapy for the suspected case, 3 months after full recovery and cessation of therapy for the probable case
United States	Deferral for 14 days after the last day of contact, 28 days after full recovery and cessation of therapy for the suspected or probable case
Influenza A subtype	
United States	Deferral until at least after free of fever without use of medication
Japan	Deferral for 7 days for suspected case
MERS-CoV	
United States	Deferral for 14 days from last expoor arrival in the US following travel/residence exposure, or 28 days after complete symptom resolution and the cessation of a treatment.
<i>Trypanosoma cruzi</i>	
United States	Permanent deferral for the history of Chagas disease Antibody screening for suspected case

Table 2. Continued

Agents/Countries	Strategy for blood safety
Canada and Spain	Antibody screening for suspected case
Japan	Deferral for the donors who have been resided in Latin America for 4 weeks or more
Babesia species	
United States	Donor screening for the endemic area
Japan	Deferral for the history of Babesia

Abbreviations: vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob Disease; BSE, Bovine Spongiform Encephalopathy; SARS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; WHO, World Health Organization; MERS-Cov, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

1) 변종크로이츠펔트야콥병(variant Creutzfeldt-Jakob Disease prion, vCJD prion)

vCJD는 변종 프리온 단백질에 의해 유발되는 질환으로 1994년 영국에서 처음 보고되었다. 2008년 10월까지 전세계적으로 206명의 감염이 보고되어 이 중 203명이 사망하였고 대부분 영국인이거나 영국에서 육류를 섭취한 자들이었다.⁴⁾ vCJD의 수혈과 관련된 위험성에 대해서는 여러 사례가 보고되고 있다. 2004년 15명의 vCJD 환자로부터 헌혈된 혈액을 수혈 받은 48명의 수혈자 중 한 명이 수혈 후 6년 6개월 뒤 vCJD로 진단되었고, 1996년에는 24세의 남성이 헌혈 후 3년 뒤 vCJD로 사망하였는데 이 헌혈자의 혈액을 수혈받은 수혈자가 6년 6개월 뒤 vCJD 관련 증상을 보였고, 13개월 뒤 사망한 사례, 또한 헌혈 후 18개월 뒤 vCJD로 진단된 환자가 헌혈하였던 혈액을 수혈 받은 환자로부터 프리온 단백질이 검출된 사례 등이 보고되고 있다.¹⁷⁾ 혈장분획제제에 의한 수혈 전파 가능성의 확인 사례는 아직 나타난 바 없으며, 수혈 전파 가능성을 보였던 사례는 모두 백혈구가 제거되지 않은 혈액제제를 수혈 받은 경우이다. 현재 vCJD에 대한 헌혈혈액에 대한 선별 검사가 가능하지 않아 문진으로 vCJD 발생지 거주 및 여행 경력에 대한 확인이 가능할 뿐이다.

영국은 1994년 vCJD가 처음 보고되고 1997년 이후부터 vCJD가 발병한 헌혈자로부터 헌혈된 혈액제제를 회수하고, 소에서 BSE가 발생하지 않은 지역으로부터 혈장제제를 수입하고, 모든 혈액제제에서 백혈구를 제거하는 대책(universal leukoreduction)을 취하였다.¹⁸⁾ vCJD 관련한 혈액제제의 안전을 위하여 미국 FDA에서는 1980~1996년 동안 영국에서 합산 3개월 이상 체류한 자, 1980년 이후 프랑스에서 합산 5년 이상 체류한 자에 대하여 영구적으로 헌혈을 보류하고 있으며, 군인 및 군무원의 경우 독일, 영국, 벨기에, 네덜란드에서 1980~1990년 동안 6년 이상 체류하거나, 그 밖의 유럽 지역에서 1980~1996년 동안 6년 이상 체류한 경우 영구적으로 헌혈을 보류하고 있다.⁴⁾ 일본은 영국에서 1980~1996년 동안 합산 1개월 이상, 1997~2004년 동안 합산 6개월 이상, 1980~2004년 동안 아일랜드, 이탈리아, 네덜란드, 사우디아라비아, 스페인, 독일, 프랑스, 벨기에, 포르투갈에서 합산 6개월 이상, 오스트리아, 그리스, 스웨덴, 덴마크, 핀란드, 룩셈부르크에서 합산 5년 이상, 스위스에서 1980년 이후 현재까지 합산 6개월 이상, 기타 유럽국가에서 1980년 이후 현재까지 합산 5년 이상 체류한 경우, 헌혈을 영구적으로 보류하여 더 강화된 기준

을 적용하고 있다.¹¹⁾

2) 웨스트나일바이러스(West Nile Virus, WNV)

WNV는 일본뇌염군에 속하는 flavivirus로 1937년 우간다에서 처음 규명된 바이러스다. 이는 야생 조류와 모기를 vector로 감염 사이클이 유지되며, 사람, 개, 말 등이 최종 숙주이며, 수혈이나 장기이식에 의한 감염 등을 제외하면, 일반적으로 사람간의 감염은 일어나지 않는다. 미국, 유럽, 서아시아에서 웨스트나일열, 뇌염의 유행이 있었으며, 미국의 경우 1999년부터 유행하여 2002년에는 무증상 바이러스 혈증 헌혈자의 혈액으로 수혈에 의한 WNV 감염이 확인되었다.¹⁹⁾

미국은 수혈에 의한 WNV 감염을 막기 위하여 2003년 WNV 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT) 시약을 개발하여 우선 IND (investigational new drug)로 선별검사를 실시하였고, 2005년에 FDA로부터 승인 받았다. FDA는 선별검사를 선택적 선별검사의 원칙하에 지역별로 조정하며, WNV의 활동성이 높은 시기에는 개별 NAT로, 활동성이 주춤하면 minipool NAT (6 pool 또는 16 pool)로 전환하도록 권고하고 있다.⁵⁾ 일본은 EID 관련 혈액 안전 대책으로 2003년 “수입 감염병 대책 관련 문진 강화(2003년 2월 21일 医薬發 제0221008호 후생노동성 의약국장 통지)” 지침에 의해, 외국에서 입국 후 3주 이내의 헌혈을 금지시켰는데 2004년 8월부터는 입국 후 헌혈 금지 기간을 4주로 연장하였다. 일본 내 WNV 감염 사례는 없지만, 발생시 사람, 모기, 말 또는 동물 등 감염 매체별로 접촉 여부에 대한 헌혈제한 범위와 WNV의 핵산증폭검사 실시 가이드라인을 제시하고 있다. 일본에 있는 모기, 말 및 야생 동물에서 WNV가 확인된 경우에는 헌혈제한의 범위가 확인 지역 반경 십 수km 이내 및 접경 지구 거주자로 확대하고, 감염 확인 후 11월경까지 해당 지역의 광역행정구역 단위에서 NAT를 실

시하도록 하고 있다. 이를 위해 WNV-NAT 시약을 5,000회 검사 분량(20 pool 검사의 경우 약 95,000검체)을 비축하고 있다.¹²⁾

3) 말라리아(Plasmodium spp)

말라리아는 Plasmodium 속 원충이 적혈구와 간세포내에 기생함으로써 발병하는 급성 열성 감염증이다. 이는 얼룩날개모기(Anopheline) 속에 속하는 암컷모기가 흡혈과정에서 원충, 즉 포자소체(sporozoite)를 인체 내로 주입함으로써 주로 전파된다. 수혈에 의한 말라리아는 주로 적혈구제제에 의하여 발생되지만 간혹 혈소판제제에 의한 감염도 보고되고 있으나, 이는 혈소판제제에 포함된 소량의 적혈구제제에 의한 것으로 알려져 있다. 유행지역에서의 수혈에 의한 말라리아 감염은 빈번하게 일어나지만 미국의 경우 1998년~2007년 동안 3건만이 수혈에 의한 감염으로 보고되어 있다.²⁰⁾

미국 FDA에서는 말라리아에 대한 수혈 감염 예방 대책으로 유행 지역 여행자에 대하여 1년간, 유행 지역에서 5년 이상 거주한 경우와 과거 말라리아 병력이 있는 경우 3년간 헌혈을 보류하도록 권고하고 있으며,⁶⁾ 일본은 말라리아 유행지역 방문자의 경우 1년간, 유행지역에 1년 이상 체류한 경우 3년간 헌혈을 보류하고 있다.²¹⁾ 덴마크, 영국, 핀란드, 뉴질랜드는 유행지역 방문자에 대한 헌혈 보류 조치 외에도 유행지역에서 5년 이상 거주자, 최근 6개월 이내에 유행 지역 방문자 중 발열을 보인 경력이 있는 자, 과거 말라리아 병력자 중 3년이 지나지 않은 헌혈자에 대해서는 선택적으로 항체검사를 실시하고 있다.²²⁾

최근에는 *P.knowlesi*라는 새로운 종의 말라리아가 사람에게 감염됨이 확인 되었는데 수혈 감염 등의 문제에 대해서는 가능성은 충분이 있지만 이를 뒷받침할 자료나 연구는 매우 드문 것으로 알려져 있다.

4) SARS 코로나바이러스(SRAS Corona virus, SARS-CoV)

SARS-CoV는 중증급성호흡기증후군을 유발한 새로운 유형의 코로나 바이러스인데, 동남아시아의 사향고양이(*Paguma larvata*), 흰족제비(*Meliorate moschata*)에서 인간으로 감염되었다. 2002년 11월 광둥에서 첫 사례가 발생, 2003년 6월부터 7월에 걸쳐 중국, 홍콩, 베트남, 싱가포르 등의 동남아시아 국가에서 주로 발생하였고, 북미에서는 토론토에서 주로 발생하였고, 미국에서는 2003년 말부터 2004년 초까지만 일부 보고되고 있다.

WHO는 SARS 전파가 보고된 지역에서 증상을 보인 자에 대하여, 완치 또는 치료 중단 이후 SARS 의심 및 가능 여부에 따라 1개월 또는 3개월 동안의 헌혈보류 기간을 권고하고 있다. 또 증상이 없다 하더라도 SARS 관련자와 밀접한 접촉이 있거나, 전파가 보고된 지역을 방문하였을 경우에는 3주 동안 헌혈을 보류하도록 권고하고 있다.²⁾ 반면 미 FDA에서는 SARS로 진단되거나 의심되는 경우 완치 후 28일 동안, 증상이 없다 하더라도 SARS 관련자와 접촉이 있는 경우 14일 동안 헌혈 보류를 권고하여, WHO의 기준보다 완화된 조건을 보이고 있다.⁷⁾

5) 신종 인플루엔자(Influenza A subtype)

신종 인플루엔자 바이러스(pandemic influenza H1N1 2009)는 Orthomyxoviridae에 속하는 influenza A virus의 subtype으로 2009년 4월 이후 전 세계적으로 유행하고 있는데, 이는 유전자 재조합으로 항원 대변이가 일어나 새로운 인플루엔자 바이러스가 만들어진 것이다. 대표적으로 1918년 ‘스페인독감’이라고 하는 H1N1 바이러스는 조류로부터 사람과 돼지에 전파되어 대유행을 일으켜 전세계 5억 명이 감염되어, 약 1억 명이 사망한 사례가 있다. 또한 H1N1 A형이 변이를 일으켜 사람에게 감염을 일으켰던 2009년 신종인플루엔자

A (H1N1)의 세계적인 유행이 있었고 ‘조류독감’이라고 부르는 변형 H5N1, 2013년 중국에서의 변형 H7N9 등 다양한 신종인플루엔자의 유행 사례가 보고되고 있다.

인플루엔자 바이러스의 수혈에 의한 감염 사례는 보고되고 있지는 않지만, 발병 전 바이러스 혈증의 경과로 보아 수혈로 인한 감염의 가능성을 완전히 배제할 수는 없으며³⁾ 2009년 11월에 미 FDA로부터 H1N1과 관련하여 가이드라인이 나오긴 하였으나, 2010년 6월 23일 미 보건당국의 H1N1에 대한 긴급 상황의 종료로 더 이상 권고 사항이 시행되지는 않고 있다. 당시 가이드라인은 H1N1 감염이 확인된 자 및 의심이 되는 자는 해열제를 사용하지 않고 열이 내려가거나, 무증상으로 된 후 최소 24시간이 경과할 때까지 헌혈을 금지하도록 권고하고 있었다.³⁾ 일본은 신종인플루엔자 의심의 경우 또는 7일 이내 감염자와의 밀접한 접촉이 있는 경우 증상이 없어도 채혈을 금지하도록 하였고, 헌혈 후 7일 이내 신종인플루엔자 의심 또는 판명 시 혈액원에 연락하여 해당 헌혈 혈액 출고 금지와 출고된 혈액의 즉시 회수를 권고하고 있다.²³⁾

6) MERS-CoV

MERS-CoV는 중동 지역에서 집중적으로 발생한 beta-coronavirus이다. 이 바이러스가 유발하는 중동호흡기증후군(MERS)은 SARS와 유사한 고열, 기침, 호흡곤란 등 심한 호흡기 증상을 일으키며, 명확한 감염원과 감염경로는 확인되지 않았다. 낙타와의 접촉으로 인한 감염의 가능성이 높으며 사람 간에는 확진자 또는 의심환자와 동일한 장소에 머문 사람에 의한 전파가 가능하다고 보고되고 있다. MERS의 경우 SARS와 유사한 코로나바이러스가 병원체로, 대부분의 국가에서는 SARS 유행 당시의 대책을 적용하도록 권고하고 있다.²⁴⁾

7) 크루스파동편모충(*Tripanosoma cruzi*, *T.cruzi*)

원충 *T.cruzi*는 기생충의 일종인데, 이는 열대 질병인 샤가스병 등을 유발한다. 인수공통감염증으로 멕시코를 포함한 중남미 국가가 유행지역이다. *T.cruzi*는 매개 곤충 hematophagous insect (triatominae subfamily)의 분변에 존재하며, 분변 내의 원충이 사람에게 감염한다.

미 FDA에서는 샤가스병의 병력이 있는 자는 영구적으로 헌혈을 제한하도록 권고 하고 있다. 또한 미국, 캐나다 및 스페인 등의 유럽은 선택적인 *T.cruzi* 항체 선별검사를 실시하고 있고 유행 지역인 중남미 국가들에서는 대부분 *T.cruzi* 항체 선별검사를 실시하고 있다.⁹⁾

일본은 최근 취업 목적으로 유입되는 남미(주로 브라질) 이주자들이 증가하고, 이들 중 *T. cruzi* 항체 양성자가 확인되고 있다. 현재 수혈로 인한 샤가스병 감염사례는 없으나, 무증상 *T. cruzi* 항체 양성자가 있어, 수혈감염 위험성이 존재한다고 보고 있다. 그래서 헌혈 문진표에 “샤가스병 병력이 있는 경우는 채혈하지 않는다”라고 명시되어 있고, 본인 혹은 모친이 중남미 국가에서 태어났거나 자란 경우에는 채혈을 금지하고 있다. 태어나지는 않았더라도 중남미 국가에서 합산 4주 이상 체류한 경우에도 채혈을 금지하고 있다.¹³⁾

8) 뎅기바이러스(Dengue virus, DENV)

DENV는 Flaviviridae에 속하는 RNA virus로 모기가 매개가 되어 감염을 일으키며 뎅기열을 유발한다. 전세계적으로 아주 중요한 모기 매개 바이러스성 질병이며, DENV-1, -2, -3, -4의 4종류의 혈청학적 및 유전학적으로 구분된 바이러스에 의해 유발된다. 과거 50년 동안 뎅기열의 발생은 전세계적으로 30배 증가하였으며, 아시아와 아메리카의 열대 및 아열대 지역에서 높은 유행을 보이고, 아프리카에도 존재하지만, 유행의 정도는 불확실하다. 푸에르토리코, 버진아일랜드와 대부분

의 미국령 태평양 군도에서 유행하며, 매년 고온 건조한 시기에 발생이 증가한다. 연간 유행의 강도는 순환의 형태를 보인다. 미국 전역에 걸쳐 발생하며, 아시아 및 아메리카 대륙 여행자에서의 가장 주요한 발열 원인으로 꼽히고 있다.

이 질환에 대한 미국의 혈액 안전 대책은 유행 지역에서의 채혈을 보류하는 방법이나, 발생이 더 확대될 경우에는 채혈 금지 지역 범위가 넓어져 혈액 공급에도 영향을 줄 수 있다고 보고 다양한 대안이 필요하다고 지적되고 있다.²⁵⁾

일본의 경우 2014년 요요기공원을 중심으로 자체 발생 뎅기열이 발견되었으며, 이로 인하여 일본적십자사에서는 2014년 8월 26일부터 발생 지역 방문자에 대하여 4주간 헌혈을 보류하도록 하였으며, 헌혈 후 14일 이내에 발열 등의 증상이 있는 경우 혈액원으로 연락을 취하도록 하였다. 그러나 동년 10월 31일 이후부터 자국내 감염이 확인되지 않아 11월 4일부터는 이러한 조치를 해제하였다.²⁶⁾

9) 바베스열원충(*Babesia species*)

*Babesia species*는 적혈구에 기생하는 원충인데, 이는 바베시아 병을 유발한다. 이는 말라리아와 아주 비슷하며, 원충이 적혈구에 기생하여 발열과 용혈성빈혈을 주요 증상으로 보인다. 미국의 2008년부터 2012년까지의 5년간 수혈감염 사망 예인 21예 중 8예가 *Babesia species*에 의한 것이었다.

미국에서는 특히 북동부 지역을 중심으로 과거 수년간 바베시아증 발병의 사례가 증가하고 있으며, 연중 발생하기 때문에 미 FDA에서는 5개 주의 유행지역에 대하여 헌혈자에 대한 선별검사를 실시하도록 권고하였다.¹⁰⁾ 일본에서도 1999년에 수혈감염사례가 있었고 그 이후 문진을 통해 “바베시아증의 병력이 있는 경우 채혈하지 않는다”는 항목으로 채혈을 금지시키고 있다.

3. 수혈감염 가능 EID의 국내 현황 및 혈액 안전대책

질병관리본부 감염병웹 통계사이트에 따르면, 국제적으로 이슈화된 EID 병원체 중 국내에서 지속적인 발생을 보이고 있는 것은 말라리아와 DENV뿐이며, 2012년도 해외 유입에 의한 1건의 WNV 감염 사례가 있었다.¹⁾ 국내에서의 주요 EID의 안전대책 현황을 보면 다음과 같다(Table 3).

1) 말라리아

말라리아의 경우 계절적인 유행을 보여 7월과 8월에 높은 유행률을 보이고 있으며, 주로 인천광역시, 강원도 및 경기도의 북부 지역에서 높은 유행률을 나타내고 있지만, 2001년도 이후 국내에서의 말라리아 발생은 점차 감소하는 양상을

보이고 있다(Fig. 1). 국내에서 수혈에 의한 말라리아 감염은 1997년 3건, 1998년 4건, 2000년 3건이 보고되고 있다.²⁷⁾ 안전대책으로는 헌혈자로부터 유행지역 여행경력과 국내 거주지역에 따른 채혈금지 여부를 선별하고 있으며 서울, 경기, 인천 지역의 혈액원에서 헌혈되는 혈액에 대하여 항체선별검사를 선택적으로 실시하고 있다.

2) 뎅기바이러스

2001년도 이후 국내에서의 DENV 감염에 의한 뎅기열의 발생은 점차적으로 증가하는 양상을 보이고 있으며(Fig. 2), 대부분 국외 유입의 사례였으나 2013년과 2014년의 각각 1건은 국내에서의 발생이었다.¹⁾ 혈액 안전과 관련된 대책으로는 모든 헌혈지원자에 대한 해외 여행 이후 1개월 간 헌혈을 금지하는 것이 유일한 대책이다.

Table 3. Summary of the current situation of strategy for blood safety related with transfusion-transmissible emerging infectious disease agents in Korea

Agents	Strategy for blood safety
vCJD prion	Deferral for the donors who have been resided in United Kingdom for 1 months or more from 1980 through 1996, for 6 months or more since 1997, in the rest of Europe for 5 years or more since 1980
Plasmodium species	Deferral for the donors who have visited endemic area Antibody screening for the donors in northern province
SARS-CoV	Deferral for 3 weeks after the last day of contact, for 1 month after full recovery and cessation of therapy for the suspected case, 3 months after full recovery and cessation of therapy for the probable case
Influenza A subtype	Deferral for 2 weeks after full recovery and cessation of therapy for the suspected case,
Avian influenza	Deferral for 1 month for the donor in endemic area during the endemic period
MERS-CoV	Deferral for 14 days for the donors who reside in the occurrence, 28 days after full recovery and cessation of therapy for the suspected or probable case
Dengue virus, West Nile Virus, <i>Trypanosoma cruzi</i> , Babesia species	Deferral for 1 month for the donor from abroad

Abbreviations: vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob Disease; SARS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-Cov, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

Fig. 1. Trend of occurrence of malaria infection in Korea (2001~2014). Most of the occurrences (about approximately 96.4%) are domestic cases.

3) 변종크로이츠펔트야콥병

국내에서의 vCJD 발생 보고는 없으며, vCJD 관련 혈액제제 안전 대책으로 모든 헌혈지원자에 대한 문진을 통하여 영국에서 1980년부터 1996년 동안 합산 1개월 이상, 1997년부터 현재까지 합산 6개월 이상, 기타 유럽 국가에서 1980년부터 현재까지 합산 5년 이상 체류한 경우, 그리고 1980년 이후 영국, 프랑스에서 수혈을 받은 경우 헌혈을 영구적으로 보류하고 있다.

4) SARS 코로나바이러스

2002년 11월 최초 발생 이후 국내에서는 3명의 SARS 추정환자가 발생하였으나, SARS로 확인된 사례는 없었다. 그러나 수혈 전파의 가능성을 고려하여 혈액 안전 대책으로 2003년 질병관리본부 권고에 따라 헌혈지원자가 최근 SARS 감염위험 지역 여행 또는 거주 경력이 있으면서 무증상인 경우 입국 후 3주 동안, SARS 추정 환자의 경우 치료 종료 및 완치 후 3개월 동안, SARS 의심 환자(의심 후 SARS가 배제된 경우 포함)의 경우에는 치료 종료 및 완치 후 1개월 동안 헌혈을 보류

Fig. 2. Trend of occurrence of Dengue fever in Korea (2001~2014). Excluding 2 cases, all of the occurrences are imported cases.

하도록 하고 있다.²⁸⁾

5) 조류 인플루엔자

국내에서 조류인플루엔자의 유행은 2003년, 2006년, 2008년, 2011년, 2014년 5차례에 걸쳐 발생하였다. 조류 인플루엔자는 혈액으로 감염될 가능성이 매우 낮지만, 수혈자의 안전을 위해 조류 인플루엔자의 유행 당시 대한적십자사 혈액관리본부에서는 조류 인플루엔자 발생지역의 반경 3 km 이내 지역의 단체채혈을 금지하도록 하였고, 채혈장소에 ‘조류 인플루엔자 위험지역과 채혈금지대상자’에 대한 안내문을 게시 또는 비치하여 해당자는 헌혈을 할 수 없음을 안내하도록 하고, 채혈금지대상자의 헌혈 사례가 확인된 경우는 혈액제제를 즉시 회수 및 폐기하도록 하였다. 또한 조류 인플루엔자 예방약을 복용한 경우 투약 종료 후 1개월까지, 해당 지역이 위험지역에서 해제되거나 위험지역을 벗어난 후 1개월까지 헌혈을 보류하도록 하였다.

6) 신종 인플루엔자

국내의 경우 2009년 유행 당시 1일 최대 약 9천

명이 감염된 것으로 나타나 있으며, 혈액 안전 대책으로 대한적십자사 자체 지침에 의하여 단체에서 환자(유사 증상자 포함)가 2명 이상 발생한 경우는 환자 치료가 완치된 후 2주 동안 그 단체의 채혈을 금지토록 조치하였고, 헌혈지원자의 체온을 측정하고, 발열이나 호흡기 증상 등 신종 인플루엔자 유사증상이 있는 자들의 헌혈 장소 접근을 차단하였다.²⁹⁾ 또한 헌혈장소에 손세정제를 비치하고, 헌혈 후 신종 인플루엔자 확진 판정을 받은 경우 및 신종 인플루엔자 관련 유사 증상이 발현한 경우 해당 혈액은 즉시 폐기, 출고 시 회수 조치하였다.

7) MERS

혈액 안전을 위하여 MERS 전파 보고 지역 거주자의 경우 증상이 없더라도 14일간 헌혈을 보류하도록 하고, 증상을 보이거나 의심되는 경우 완치 후 28일 동안 헌혈을 보류할 것을 권고하였다.

8) 기타

WNV, *T. cruzi*, *Babesia*의 경우, 2012년 해외 유입에 의한 1건의 WNV 감염을 제외하고는 명확하게 드러난 국내의 감염 사례가 없으며, 현재 이들에 대한 혈액안전 관련 대책으로는 모든 헌혈 지원자에 대한 해외 여행 이후 1개월 간 헌혈을 금지하는 것이 유일한 대책이다.

결론

혈액을 매개로 전파되는 EID의 병원체는 수혈 감염을 일으킬 수 있으므로, EID에 대한 혈액제제의 안전 대책을 사전에 강구해 두어야 하며, 이를 위해 혈액원에 종사하는 관계자뿐 아니라, 정부기관, 의료기관 및 학술기관의 다각적 협조 체계 구축이 필요하겠다.

요약

최근 국내에서 유행하였던 중동호흡기증후군으로 신종감염병에 대한 경각심이 다시 커지고, 이는 혈액에 대한 안전성 강화 정책에도 영향을 미치게 되었다. 미국에서의 West Nile Virus 감염, 일본에서의 E형간염 등 특정 국가에서 제한적으로 유행하는 경우도 있으나, 국가간 교통수단의 발달과 교류가 활발한 현재상황에서는 특정 감염병의 발생은 그 나라에 국한되지 않고 전세계적으로 영향을 끼칠 수 있게 되었다. 혈액을 매개로 하는 신종감염병의 발생은 수혈안전성에 대한 우려를 증폭시키고, 헌혈자에 대한 선별검사를 실시하지 못하는 경우에 대체할 수 있는 혈액제제의 안전성 확보방안이 고려되어야 한다. 본 연구자들은 그 동안 국내외적으로 유행하고 이슈화되었던 수혈 매개 가능 신종감염병에 대하여 자료를 통한 특성을 살펴보고 혈액제제의 안전을 위하여 취해진 국외 및 국내 대안을 정리해 보았다.

References

1. Korean Center for Disease Control and Prevention. Infectious disease statistics system. Disease web statistics system. <http://is.cdc.go.kr/dstat/index.jsp> [Online] (last visited on 12 October 2015).
2. World Health Organization. WHO recommendations on SARS and blood safety. Emergencies preparedness, response. <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/> [Online] (last visited on 8 October 2015).
3. World Health Organization. Influenza update. Influenza. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/ [Online] (last visited

- on 8 October 2015).
4. US FDA. Draft guidance for industry: Amendment to "Guidance for industry: revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and blood products". Blood guidance. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM307137.pdf> [Online] (last visited on 8 October 2015).
5. US FDA. Use of nucleic acid tests to reduce the risk of transmission of West Nile virus from donors of whole blood and blood components intended for transfusion. Blood guidance. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM189464.pdf> [Online] (last visited on 8 October 2015).
6. US FDA. Guidance for industry: recommendations for donor questioning, deferral, reentry and product management to reduce the risk of transfusion-transmitted Malaria. Blood guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm365191.htm> [Online] (last visited on 26 October 2015).
7. US FDA. Guidance for industry: revised recommendations for the assessment of donor suitability and blood product safety in cases of Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or exposure to SARS. Blood Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm074981.htm> [Online] (last visited on 8 October 2015).
8. US FDA. Recommendations for blood establishments: training of back-up personnel, assessment of blood donor suitability and reporting certain changes to an approved application. Blood guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm235785.htm> [Online] (last visited on 12 October 2015).
9. US FDA. Guidance for industry: use of serological tests to reduce the risk of transmission of Trypanosoma cruzi infection in whole blood and blood components intended for transfusion. Blood guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm235855.htm> [Online] (last visited on 12 October 2015).
10. US FDA. Blood products advisory committee meeting on strategies for implementation of antibody and nucleic acid-based testing for Babesia microti in blood donors, May 13, 2015. FDA issue summary. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/bloodproductsadvisorycommittee/ucm446274.pdf> [Online] (last visited on 12 October 2015).
11. Ministry of Health, Labor and Welfare. Strategy for the variant Creutzfeldt-Jakob disease. Annual report of blood program. http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-1112-0000-Iyakushokuhinkyoku/03-3_3.pdf [Online] (last visited on 8 October 2015).
12. Ministry of Health, Labor and Welfare. Strategy for the blood donor in the occurrence of West Nile Virus infection in Japan. Website of Ministry of Health, Labor and Welfare. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1020-5c.pdf> [Online] (last visited on 08 October 2015).
13. Ministry of Health, Labor and Welfare. Strategy for the chagas disease. Website of Ministry of Health, Labor and Welfare. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002g8q>

- u-att/2r9852000002g904.pdf [Online] (last visited on 12 October 2015).
14. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzel PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; 49 Suppl 2:1S-29S
 15. Atreya C, Nakhasi H, Mied P, Epstein J, Hughes J, Gwinn M, et al. FDA workshop on emerging infectious diseases: evaluating emerging infectious diseases (EIDs) for transfusion safety. *Transfusion* 2011;51:1855-71.
 16. American Association of Blood Bank. Fact sheets created or updated post publication of the TRANSFUSION August 2009 supplement. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. <http://www.aabb.org/tm/eid/Pages/eidpostpub.aspx> [Online] (last visited on 9 November 2015).
 17. American Association of Blood Bank. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/52s.pdf> [Online] (last visited on 9 November 2015).
 18. National Blood Service. Variant CJD and blood donation. Medical fact file. <http://www.blood.co.uk/pdf/vcjd.pdf> [Online] (last visited on 26 October 2015).
 19. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al; West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349:1236-45
 20. American Association of Blood Bank. Plasmodium species. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/224s.pdf> [Online] (last visited on 26 October 2015).
 21. Japanese Red Cross Society. Cases of blood donation refrain. Website of Japanese Red Cross Society. http://www.jrc.or.jp/donation/about/refrain/detail_10/ [Online] (last visited on 26 October 2015).
 22. Reesink HW, Panzer S, Wendel S, Levi JE, Ullum H, Ekblom-Kullberg S, et al. The use of malaria antibody tests in the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 2010; 98:468-78
 23. Sobata R, Matsumoto C, Igarashi M, Uchida S, Momose S, Hino S, et al. No viremia of pandemic (H1N1) 2009 was demonstrated in blood donors who had donated blood during the probable incubation period. *Transfusion* 2011;51:1949-56
 24. American Association of Blood Bank. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus.pdf> [Online] (last visited on 12 October 2015).
 25. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496:504-7
 26. Japanese Red Cross Society. Finalization of the blood donation refrain related with the occurrence of the Dengue virus infection. Website of Japanese Red Cross Society. http://www.jrc.or.jp/activity/blood/news/141113_002779.html [Online] (last visited on 21 November 2015).
 27. Cho YH, Kwon SY, Seo DH, Kim SI. Transfusion-transmitted Malaria in Korea - 10 cases during 1997~2001 -. *Korean J Blood Transfus* 2001;12:263-70
 28. Korean Red Cross Blood Transfusion Research

Institute. Blood transfusion safety: review and recommendations on possible safety measures – Focus on transfusion-transmittable agents. Seoul: Korean Health Promotion Foundation, 2007:70

29. Korean Red Cross Blood Services Headquarter. Strategy for the safety related with new influenza. Blood information. http://www.bloodinfo.net/promotion_bloodinfo.do [Online] (last visited on 26 October 2015).