대한적십자사 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도

권소영¹ · 이선아² · 임아현² · 조남선³ · 정철호² · 양진혁² · 박경운⁴

대한적십자사 서울남부혈액원¹, 혈액수혈연구원², 혈액관리본부³, 분당서울대학교병원 진단검사의학과⁴

Korean Red Cross HLA-Matched Platelet Donor Registry

So-Yong Kwon¹, Sun Ah Lee², A-Hyun Lim², Nam-Sun Cho³, Cheol Ho Jung², Jin Hyuk Yang²,
Kyoung Un Park⁴

Seoul Nambu Blood Center, Korean Red Cross¹, Seoul, Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross², Blood Service Headquarters, Korean Red Cross³, Wonju, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital⁴, Seongnam, Korea

Background: Transfusion of HLA-matched platelets is required when development of platelet refractoriness occurs after repeated platelet transfusion. This study was conducted to establish a HLA-matched platelet donor registry to supply matched platelets to patients who develop platelet refractoriness.

Methods: HLA-matched platelet donors were recruited among plateletpheresis donors. HLA-A and HLA-B antigen types of recruited donors were tested using a polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe method.

Results: A total of 1,029 plateletpheresis donors were recruited. HLA-A and HLA-B antigen frequencies of recruited donors were similar to those of previously reported HLA antigen frequencies of Koreans. During the study period, a patient with platelet refractoriness recovered after receiving six units of HLA-matched platelets.

Conclusion: During this study 1,029 donors were registered as HLA-matched platelet donors and a patient with platelet refractoriness received HLA-matched platelets using this registry. Supply of HLA-matched platelets will be facilitated by continuous expansion of the number of registered HLA-matched platelet donors, development of a program for management and searching for HLA-matched donors, and establishment of a request-supply system between hospitals and the Korean Red Cross through further studies. (Korean J Blood Transfus 2015;26:291-299)

Key words: HLA-matched platelet, Donor registry, Platelet refractoriness

Received on September 23, 2015. Revised on December 2, 2015. Accepted on December 4, 2015

Correspondence to: So-Yong Kwon

Seoul Nambu Blood Center, Korean Red Cross, 48 Gaepo-ro 31 gil, Gangnam-gu, Seoul 06304, Korea

Tel: 82-2-570-0600, Fax: 82-2-571-7479, E-mail: sykwon@redcross.or.kr

This study was supported by the Reserves for Refund on Blood Donation Return of the Ministry of Health and Welfare.

© 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

혈소판은 지혈 과정에 중요한 작용을 하므로 혈소판이 감소하면 지혈이 잘 되지 않아 심한 경우 출혈이 발생하게 된다. 따라서 혈소판이 감소된 환자에게는 혈소판제제를 수혈하여 출혈을 방지하여야 한다. 특히 혈액질환 환자나 고형암 환자의 경우 질환 또는 중양 치료에 의해 혈소판이 감소하기 때문에 장기간에 걸쳐 상당량의 혈소판제제를 수혈받게 된다. 이와 같이 혈소판제제를 반복적으로 수혈받는 환자의 약 7~34%에서는 충분한 양의 혈소판제제를 수혈해도 혈소판 수가 증가하지 않는 혈소판수혈불응증(platelet refractoriness)이 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 혈소판수혈불응증이 발생하는 경우에는 환자의 재원일수가 증가하고 의료비가 상승될 뿐만 아니라 내부 장기 출혈, 뇌출혈 등과 같은 치명적인 출혈이 발생하여 사망에 이르거나 회복 불가능한 장애가 생길 수 있기 때문에 혈소판수혈불응증 환자에 대한 적절한 수혈은 매우 중요하다.

혈소판수혈불응증의 원인은 크게 비면역학적인 원인과 면역학적인 원인으로 나눌 수 있다.⁴⁾ 비면역학적인 원인으로는 비장비대, 파종성혈관내응고, 패혈증, 약물, 발열 등에 의해 혈소판 수명이 감소하는 경우이다. 이 때는 원인이 되는 질환을 우선적으로 치료해야 한다. 면역학적 원인으로서는 면역기전에 의해 혈소판이 파괴되는 경우로 항체의 대부분은 HLA (human leukocyte antigens)에 대한 항체이고 일부에서는 HPA (human platelet antigens) 항체나 고역가 ABO항체에 의한 것이다.⁵⁾ HLA 동종면역에 의한 혈소판수혈불응증 환자를 위한 적절한 수혈 방법은 환자와 동일하거나 적합한 HLA 항원형을 갖는 헌혈자의 혈소판을 수혈하는 것이다. 그런데 HLA의 특징은 사람마다 매우 다양하다는 것으로, 환자와 적합한

HLA 항원형을 갖는 헌혈자를 찾는 것은 쉽지 않다. 따라서 헌혈자의 HLA 항원형을 미리 검사하여 헌혈자를 관리해야만 적합한 혈소판제제를 적시에 공급할 수 있다.

본 연구에서는 혈소판수혈불응증 환자에게 적합한 혈소판제제를 공급하기 위해 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도를 구축하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 혈소판 등록 헌혈자 모집

대한적십자사 생명윤리위원회의 승인(안전관리팀-2299)을 득한 후 연구를 진행하였다. 2014년 4월부터 7월까지 대한적십자사 15개 혈액원에서 등록헌혈자 중 만19세 이상 혈소판성분헌혈자를 대상으로 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자를 모집하였다. 연구참여동의서와 헌혈자 정보가 포함된 'HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자' 등록 동의서, 유전자 검사 동의서를 작성한 후 HLA 검사를 위한 검체를 채혈하였다.

2. HLA 검사

혈소판은 HLA class I 항원 중에서 HLA-A와 HLA-B 항원이 표현되는 반면 HLA-C 항원은 약하게 표현되며 class II 항원은 표현되지 않는다. 따라서 HLA 적합 혈소판제제를 위한 검사에서는 일반적으로 HLA-A와 HLA-B만이 고려되고 있어 HLA-A와 HLA-B 항원검사만 실시하였다.⁶⁾

EDTA 전혈 혈액에서 자동화핵산추출장비(Magna Pure LC, Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 핵산을 추출하였다. 중합효소연쇄반응 특이염기서열역보합반응(reverse polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe, PCR-SSO, reverse)법을 이용한 상용화된 kit (LABType, One

Table 1. Donor/recipient HLA match grades (HLA- and -B antigens)⁸⁾

Grade	Interpretation
A	All 4 donor antigens identical
B1U	All donor antigens identical; only 3 antigens detected in donor
B2U	All donor antigens identical; only 2 antigens detected in donor
B1X	3 donor antigens identical; the 4 th is cross-reactive with a recipient antigen
B2UX	2 donor antigens identical; a 3 rd is cross-reactive; only 3 antigens detected in donor
B2X	2 donor antigens identical; 2 are cross-reactive
B3UX	1 donor antigen identical to, 2 cross-reactive with recipient; only 3 antigens detected in donor
B3X	1 donor antigen identical to 1 in recipient; 3 are cross-reactive
B4X	4 donor antigens cross-reactive
C	1 donor antigen mismatched (not cross-reactive)

Table 2. Regional distribution of registered HLA-matched platelet donors

Blood Center	No. of donor	%
Seoul Seobu	120	11.7
Seoul Nambu	150	14.6
Seoul Dongbu	117	11.4
Busan	120	11.7
Daegu Gyeongpook	86	8.4
Incheon	54	5.2
Ulsan	50	4.9
Gyeonggi	92	8.9
Gangwon	25	2.4
Chungbuk	30	2.9
Daejeon Chungnam	29	2.8
Jeonbuk	6	0.6
Gwangju Jeonnam	99	9.6
Gyeongnam	31	3.0
Jeju	20	1.9
Total	1,029	100

Lambda, Los Angeles, USA)를 사용해서 제조사의 사용설명서에 따라 검사하였고 BioPlex Luminex (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, USA)에서 HLA Fusion 3.0 소프트웨어(One Lambda, Los Angeles, USA)를 이용하여 HLA 항원형을 분석하였다.

각 헌혈자의 HLA 항원형은 대한적십자사 혈액정보관리시스템(Blood Information Management System, BIMS)에 입력하였다.

통계분석을 위해 HLA-A, -B 형별의 표현형 빈도는 직접계수법(direct counting)으로 확인하였고, 유전자 빈도는 11차 국제조직적합성 워크숍에서 사용되었던 maximum likelihood 방법에 기초한 전산 프로그램을 이용하여 산출하였다.⁷⁾ 기존의 한국인 HLA 항원형 빈도 보고와 본 연구의 항원형의 빈도 비교는 IBM SPSS statistics ver. 23 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램의 카이제곱검정을 이용하여 시행하였으며, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

3. HLA 적합 혈소판제제 공급

의료기관에서 HLA 적합 혈소판제제를 요청하면, 의료기관에서 제공하는 환자의 HLA 항원형에 기초하여 HLA 항원형 적합도 분류(Table 1)⁸⁾에 따라 grade A, B1U, B2U 헌혈자를 우선적으로 검색하였다. 충분한 수의 헌혈자를 확보할 수 없는 경우에는 B1X, B2UX, B2X까지 확대 검색하였다. 적합한 헌혈자가 확인되면, 해당 헌혈자의

혈소판제제가 재고에 있는지 확인하고, 없는 경우에는 헌혈자에게 헌혈을 요청하여 혈소판을 확보하여 공급하였다.

결 과

1. HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록 현황

총 1,029명의 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자를 확보하였으며 이들 중 약 38%는 서울 소재 혈액원에서 모집되었다(Table 2). 헌혈자의 성별 및 연령별 분포는 Table 3과 같이 남성이 99% 그리고 20대와 30대가 약 85%를 차지하였다. 등록된 혈소판 헌혈자들의 HLA-A와 HLA-B 형별에 대한 표현형 및 대립유전자 빈도는 Table 4와 같으며, 기존의 한국인 빈도와 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).⁹⁾

2. HLA 적합 혈소판제제 공급 사례

본 등록제도를 이용하여 최초로 HLA 적합 혈소판제제를 공급한 사례는 다음과 같다. 급성골수성백혈병을 진단받고 항암치료를 받는 환자로 17일간 평균 하루 2단위의 성분채혈혈소판제제를 수혈받았으나 혈소판 수치가 호전되지 않았

다.¹⁰⁾ HLA 항체 검사상 다수의 항원에 대해 강한 반응을 나타내는 항체가 검출되어 HLA 항체에 의한 혈소판수혈불응증으로 확인되었으며, 의료

Table 4. HLA-A and -B phenotype and allele frequencies of registered HLA-matched platelet donors (n=1,029)

HLA-A	PF (%)	AF (%)	HLA-B	PF (%)	AF (%)
A1	3.2	1.6	B7	8.7	4.5
A2	47.7	27.3	B8	0.7	0.3
A3	3.3	1.6	B13	9.8	4.9
A11	20.9	11.2	B14	3.0	1.5
A24	42.9	23.8	B27	4.7	2.5
A26	12.4	6.4	B35	13.7	7.1
A29	1.1	0.5	B37	2.5	1.3
A30	9.2	4.6	B38	2.4	1.2
A31	9.9	5.1	B39	2.6	1.3
A32	1.3	0.3	B40	0.1	0.0
A33	30.8	17.1	B44	18.9	10.0
A68	0.5	0.3	B46	9.2	4.8
ABL		0.0	B47	0.2	0.1
			B48	7.8	3.9
			B50	0.2	0.1
			B51	19.4	10.4
			B52	6.1	3.1
			B54	11.3	5.9
			B55	3.5	1.7
			B56	0.3	0.1
			B57	0.4	0.2
			B58	12.1	6.3
			B59	3.1	1.6
			B60	8.4	4.3
			B61	16.9	8.7
			B62	18.5	10.0
			B67	2.4	1.2
			B71	2.4	1.2
			B75	3.1	1.7
			BBL		0.0

Abbreviations: PF, phenotype frequency; AF, allele frequency; ABL, A-blank; BBL, B-blank.

Table 3. Demographics of registered HLA-matched platelet donors

		N. of donor	%
Gender	Male	1,019	99.0
	Female	10	1.0
Age	< 20	14	1.4
	20 ~ 29	609	59.2
	30 ~ 39	267	25.4
	40 ~ 49	113	11.0
	50 ~ 59	26	2.5

진은 대한적십자사에 HLA 적합 성분채혈혈소판 제제를 요청하였다. 환자의 HLA 항원형 결과(A2, A11, B62, -)에 기초하여 grade A, B1U, B2U 헌혈자를 우선적으로 검색하였으나, 헌혈자 수가 충분하지 않아 B1X, B2X까지 확대하여 검색하였다. 이에 환자 HLA항원형과의 적합도 grade A 헌혈자는 2명, B1U 1명, B1X 6명, B2X 8명을 찾을 수 있었다. 해당 적합 헌혈자들의 혈소판제제가 재고에 있는지 확인하여 2단위를 확보하였으며, 그 외의 적합 헌혈자들에게 혈소판성분헌혈을 요청하여 추가적으로 5단위를 확보하여 총 7단위의 HLA 적합 혈소판제제를 공급할 수 있었다(Table 5).

고 찰

면역학적 원인의 혈소판수혈불응증을 예방하는 대표적인 방법은 백혈구제거 혈액제제를 수혈하는 것이다. Trial to reduce alloimmunization to platelets (TRAP) 연구에서는 일반 혈소판 제제를 수혈받은 환자군에 비해 백혈구제거 혈소판제제를 수혈받은 환자군에서 동종면역과 혈소판수혈 불응증 발생률이 유의하게 낮음을 보고하였다.¹⁾

Table 5. HLA-A and -B type and matching grade of issued HLA-matched platelets

No.	HLA-A	HLA-B	Matching grade
1	A2, A11	B46, B51	B2X
2	A2, A11	B35, B51	B2X
3	A2, A11	B62, -	A
4	A2, A11	B35, B46	B2X
5	A2, A11	B46, B75	B2X
6	A2, A11	B46, B51	B2X
7	A2, A11	B46, B62	B1X

HLA type of patient: A2, A11, B62.

1998년 Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)는 혈소판제제의 백혈구제거가 혈소판수혈불응증과 같은 수혈 부작용을 예방하는 데에 비용효과적일 수 있다고 발표하였고 이를 근거로 캐나다에서는 1998년 중반부터 백혈구제거 혈소판제제가 공급되었다.^{11,12)} 이후 핀란드, 네덜란드, 룩셈부르크 등에서도 HLA 항원에 의한 동종면역을 예방하기 위해서 백혈구제거 혈액제제를 공급하기 시작하였다.¹³⁾ 현재 모든 수혈용 혈액제제에서 백혈구를 제거하는 universal prestorage leukoreduction (ULR)을 도입한 나라는 20여 개국에 이른다.^{14,15)} Seftel 등¹²⁾은 캐나다에서 ULR 도입 후 동종면역이 19%에서 7%로 감소하였고 동종면역으로 인한 혈소판수혈불응증이 14%에서 4%로 감소하였다고 보고하였다. 그러나 백혈구제거 혈액제제를 수혈받은 환자들에게서도 혈소판수혈불응증이 발생할 수 있기 때문에 이에 대한 대책이 필요하다.

HLA 동종면역에 의한 혈소판수혈불응증이 발생했을 때 적합한 혈소판제제를 선정하는 방법에는 1) 교차시험을 통해서 적합한 혈소판제제를 찾는 방법, 2) 환자가 갖고 있는 HLA 항체에 근거해서 적합한 혈소판제제를 찾는 방법, 그리고 3) 환자의 HLA 항원형에 근거해서 적합한 혈소판제제를 찾는 방법이 있다.¹⁶⁾ 첫 번째 방법은 환자의 HLA 항원형 검사나 항체 검사가 필요 없고 미리 HLA 항원형 검사를 시행한 헌혈자가 필요 없으며, HLA 항체뿐만 아니라 HPA 항체도 검출할 수 있다는 장점을 갖고 있다. 그러나 panel reactive antibody (PRA)가 높은 광범위한 HLA 동종면역을 나타내는 환자의 경우 적합한 혈소판제제를 구하지 못할 가능성이 높다. 또한 교차시험에서는 확인되지 않는 상이한 HLA 항원에 감작될 수 있어 장기적인 수혈이 필요한 환자에게는 적합하지 않다. 두 번째 방법은 HLA 항원형 검사를

시행한 헌혈자 수가 상대적으로 적어도 적합한 혈소판제제를 찾을 수 있고 다양한 HLA 항체를 가진 PRA가 높은 환자에서도 적합한 혈소판제제를 찾을 수 있는 확률이 높다. 그러나 환자의 HLA 항체를 동정해야 하고 환자와 상이한 HLA 항원에 감작될 수 있어 이 역시 장기간의 수혈이 필요한 경우에는 적합하지 않다. 마지막 방법은 환자가 광범위한 HLA 동종면역을 나타내는 경우에 있어서 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 또한 환자의 HLA 항원형을 한번 검사한 후에는 추가적인 검사가 필요하지 않으며 환자의 HLA 항원형에 따라서 적합한 혈소판제제 또는 헌혈자를 찾는 데에 많은 시간이 소요되지 않는다는 장점이 있다. 그러나 환자의 HLA 항원형 검사가 반드시 시행되어야 하며, 또 적합한 혈소판제제를 공급하기 위해서는 HLA 항원형 검사를 시행한 대규모의 헌혈자가 확보되어야만 한다.

외국의 경우 일찍이 HLA 적합 혈소판제제를 공급하기 위해 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도를 수립하여 운영해오고 있다.^{16,18,19)} 국내에서는 유일하게 서울대학교병원에서 1999년도에 직원 450명을 대상으로 소규모의 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도를 운영하였다.²⁰⁾ 그러나 HLA 적합도가 좋은 혈소판제제를 충분히 공급하기 위해서는 적정규모 이상의 헌혈자가 등록되어 있어야 하며 이들 헌혈자를 등록·관리하는데 많은 비용과 인력이 필요하기 때문에 개별 의료기관에서 등록제도를 운영하는 것보다 대한적십자사 중심으로 이러한 제도가 수립되어 운영되어야 한다고 하였다.²⁰⁾

HLA 적합도가 높은 HLA 적합 혈소판제제를 충분하게 공급하기 위해서는 HLA 항원형이 검사되어 등록된 헌혈자의 수가 중요하다. 일반적으로는 충분한 HLA 적합 혈소판 헌혈자를 찾기 위해서는 최소 1,000 내지 3,000명 이상의 헌혈자

를 확보하고 있어야 하는 것으로 알려져 있다.^{18,19)} 이 수치는 ABO 혈액형을 고려하지 않은 것으로 ABO 불일치에 의한 혈소판 파괴를 예방하기 위해서 ABO 혈액형까지 고려하면 더욱 많은 수의 헌혈자가 확보되어야 한다. 또한 HLA 적합 혈소판 헌혈자가 있다 하더라도 연락이 되지 않거나, 건강상의 문제 등으로 인해서 실제 혈소판 헌혈로 이어지는 경우가 25~45%에 불과한 것으로 보고되고 있어 많은 수의 헌혈자가 확보되어야 한다.^{19,21)} 영국의 혈액사업(English National Blood Service)은 11,000명 이상의 헌혈자를 확보하고 있으며¹⁶⁾ 일본 적십자사의 경우 연간 약 4만 명에 대해서 검사를 시행하여 현재까지 약 44만 명의 헌혈자를 등록하여 관리하고 있다(개인교신). 대한적십자사에서는 ABO 혈액형을 고려하여 최소 4,000명의 HLA 적합 혈소판 헌혈자를 등록할 계획으로 본 연구를 시작하였고 이번의 1차 연구를 통해 1,029명의 헌혈자들을 모집하였다. 4,000명의 적합 혈소판 헌혈자를 모집·등록하는 연구는 보건복지부의 승인을 얻어 헌혈환부적립금으로 지원되고 있지만 향후 더 많은 수의 헌혈자를 등록하고 관리하기 위해서는 비용보전에 대한 방안이 강구되어야 한다. 일본의 경우 일반 혈소판제제의 수가는 ¥79,478이고 HLA-적합 혈소판제제는 ¥95,547으로 수가 차이가 ¥16,069이다(개인교신). 따라서 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도의 지속적인 유지·발전을 위해서 HLA 적합 혈소판제제에 대한 별도의 수가가 산정되어야 할 것이다.

일반적으로 HLA 항원형의 적합 정도가 grade A, BU인 경우에 혈소판제제의 수혈효과가 가장 좋은 것으로 알려져 있다.²²⁾ 따라서 grade A, BU인 헌혈자를 우선적으로 확보하고 그렇지 못하는 경우에는 grade를 확대하여 혈소판 헌혈자를 선정하고 있다. 본 연구과정에서 경험한 혈소판수

혈불응증 환자의 경우에도 등록된 HLA 적합 혈소판 헌혈자의 수가 제한적이어서 총 7단위의 혈소판제제 중 grade A는 한 단위만 공급되었고 나머지는 grade BX의 적합도를 나타내는 제제들이었다. HLA 항원형이 동일한 혈소판 헌혈자를 확보하지 못하는 경우에는 위와 같이 HLA 항원을 혈청학적 교차반응그룹(cross-reactive group, CREG)으로 분류하여 적합한 헌혈자를 선정하게 되는데 이와 같은 CREG-적합 혈소판제제를 수혈받은 경우 많게는 40%까지 효과가 만족스럽지 못한 것으로 보고되고 있다.²³⁾ CREG 기반 선정방법은 과거에 HLA 항원을 혈청학적으로 검사할 때 비슷한 혈청반응 양상을 보이는 항원들을 분류한 것으로 공통 항원결정인자(public epitope)는 반영되었지만 개별 항원결정인자(private epitope)는 고려하지 않는 방법이다. 이에 최근에는 HLA 다형성(polymorphism)을 결정짓는 HLA 항원의 염기서열을 반영한 HLA 적합도 선정방법인 HLA-Matchmaker가 소개되었다.²⁴⁾ HLAMatchmaker는 HLA 항원의 아미노산 서열의 아미노산 triplet을 면역원성 항원결정인자(immunogenic epitope)로 해석하여 헌혈자와 수혈자의 intralocus 그리고 interlocus간의 아미노산 triplet의 불일치도를 비교해서 HLA 적합도를 평가하고 있다. HLAMatchmaker를 이용할 경우 보다 정밀한 적합도 평가가 가능하지만 이를 최대한 활용하기 위해서는 헌혈자와 수혈자의 아미노산 triplet을 정확하게 확인하기 위한 고해상도 분자유전학적 HLA 검사가 전제되어야 한다. HLA 적합 혈소판제제의 수혈 효과를 보다 증대하기 위해서 향후에는 HLAMatchmaker에 기반한 HLA 적합도 선정을 검토할 필요가 있겠다.

제한된 수의 등록헌혈자를 보다 효과적으로 활용해서 HLA 적합 혈소판제제를 공급하기 위해서는 수혈자가 갖고 있는 HLA 항체를 확인하

는 것이 권장되고 있다. 일본의 경우 수혈자에 대해서 HLA 항원형 검사와 함께 HLA 항체 검사를 수행하고 있어(개인교신) 향후에는 HLA 항체 검사의 적용도 함께 검토되어야 할 것이다.

HLA 적합 혈소판제제를 수혈해도 효과가 없는 경우 일부는 HPA 항체가 원인일 수 있다. 따라서 혈소판 수혈불응증을 나타내는 환자들의 수혈을 위해 HPA 항원형을 검사한 헌혈자 등록제도를 같이 운영하는 것이 효과적인데, 일본의 경우 등록된 HLA 적합 혈소판 헌혈자의 약 60%에 대해서 HPA 항원형 검사를 시행하여 필요시 HPA 적합 혈소판제제를 공급하고 있다(개인교신). 국내의 경우 식품의약품안전처의 허가를 득하기 위한 기준이 마련되어 있지 않아 식품의약품안전처의 허가를 득한 HPA 검사시약이 없는 상황이다. 따라서 수혈용 혈액제제의 공급을 목적으로 한 HPA 검사를 시행하기 위해서는 HPA 검사시약이 식품의약품안전처의 허가를 득할 수 있도록 관련 기준이 조속한 시일 내에 마련되어야 할 것이다.

본 1차 연구를 통해서 1,029명의 헌혈자를 HLA 적합 혈소판 헌혈자로 등록시킬 수 있었으며 혈소판수혈불응증을 보이는 환자에게 HLA 적합 혈소판제제를 수혈할 수 있었다. 향후 2차 및 3차 연구를 통해서 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자 수의 확대, 이들 헌혈자의 관리와 적합한 HLA 항원형을 갖는 헌혈자를 선정하기 위한 전산 프로그램의 개발 그리고 HLA 적합 혈소판제제의 요청과 공급을 위한 의료기관과의 공급체계가 구축되면 HLA 적합 혈소판제제를 보다 원활하게 공급할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경: 혈소판제제를 반복적으로 수혈받아 혈

소판수혈불응증이 발생한 경우에는 HLA 적합 혈소판제제를 수혈하여야 한다. 본 연구는 혈소판수혈불응증 환자에게 적합한 혈소판제제를 공급하기 위해 HLA 적합 혈소판 헌혈자 등록제도를 구축하기 위해 시행되었다.

방법: 성분채혈혈소판 헌혈자를 대상으로 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자를 모집하였다. 모집된 헌혈자를 대상으로 HLA-A와 HLA-B 항원형을 역조합반응(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe, PCR-SSO)법을 이용해서 검사하였다.

결과: 총 1,029명의 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자를 확보하였다. 등록된 헌혈자들의 HLA-A와 HLA-B 항원형 결과는 기존의 한국인 빈도와 유사하였다. 연구기간 중 혈소판수혈불응증 환자 1명에게 6단위의 HLA 적합 혈소판제제를 수혈하여 혈소판 수치가 회복된 예를 경험하였다.

결론: 본 연구를 통해서 1,029명의 헌혈자를 HLA 적합 혈소판 헌혈자로 등록시킬 수 있었으며 이를 통해 혈소판수혈불응증을 보이는 환자에게 HLA 적합 혈소판제제를 수혈할 수 있었다. 향후 연구를 통해서 HLA 적합 혈소판 등록 헌혈자수의 지속적인 확대, 이들 헌혈자의 관리와 적합한 HLA 항원형을 갖는 헌혈자를 선정하기 위한 전산 프로그램의 개발 그리고 HLA 적합 혈소판제제의 요청과 공급을 위한 의료기관과 대한적십자간의 공급체계가 구축되면 HLA 적합 혈소판제제를 보다 원활하게 공급할 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997; 337:1861-9
2. Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, Simson G, Lynen R, Humpe A, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol* 1997;74:185-9
3. Klingemann HG, Self S, Banaji M, Deeg HJ, Doney K, Slichter SJ, et al. Refractoriness to random donor platelet transfusions in patients with aplastic anaemia: a multivariate analysis of data from 264 cases. *Br J Haematol* 1987; 66:115-21
4. Sacher RA, Kickler TS, Schiffer CA, Sherman LA, Bracey AW, Shulman IA; College of American Pathologists. Transfusion Medicine Resource Committee. Management of patients refractory to platelet transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:409-14
5. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *Br J Haematol* 1990;75:408-13
6. Datema G, Stein S, Eijssink C, Mulder A, Claas FH, Doxiadis II. HLA-C expression on platelets: studies with an HLA-Cw1-specific human monoclonal antibody. *Vox Sang* 2000;79:108-11
7. Nunes JM, Buhler S, Roessli D, Sanchez-Mazas A; HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens* 2014;83:307-23
8. McFarland JG. Matched apheresis platelets. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R. *Apheresis: principles and practice*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2003:199-220
9. Whang DH, Yang YS, Hong HK. Allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen-A, -B, and -DR loci in Koreans: DNA typing of 1,500 cord blood units. *Korean J Lab*

- Med 2008;28:465-74
10. Park JR, Kim SY, Kim HO, Lee SA, Kwon SY. Transfusion of HLA-matched platelets for patients with platelet refractoriness. Korean J Blood Transfus 2015;26(S):s125-6
 11. Gibis B, Baladi JF. Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and costs. Ottawa, ON: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1998
 12. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. Blood 2004;103:333-9
 13. Engelfriet CP, Reesink HW, Pietersz RN, Schwartz DW, Mayr WR, Blajchman MA, et al. Universal leucocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma. Vox Sang 2001;81:56-77
 14. Bassuni WY, Blajchman MA, Al-Moshary MA. Why implement universal leukoreduction? Hematol Oncol Stem Cell Ther 2008;1:106-23
 15. Mishima Y, Tsuno NH, Matsuhashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, et al. Effects of universal vs bedside leukoreductions on the alloimmunization to platelets and the platelet transfusion refractoriness. Transfus Apher Sci 2015;52:112-21
 16. Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. Vox Sang 2011;101:93-105
 17. Kopko PM, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. Transfusion 2015;55:235-44
 18. Takahashi K, Juji T, Miyazaki H. Determination of an appropriate size of unrelated donor pool to be registered for HLA-matched platelet transfusion. Transfusion 1987;27:394-8
 19. Bolgiano DC, Larson EB, Slichter SJ. A model to determine required pool size for HLA-typed community donor apheresis programs. Transfusion 1989;29:306-10
 20. Park HD, Kim YH, Park YJ, Han KS, Park MH. An evaluation of HLA-matched platelet transfusion effect in patients with platelet refractoriness. Korean J Lab Med 2004;24:426-31
 21. King KE, Ness PM, Braine HG, Armstrong KS. Racial differences in the availability of human leukocyte antigen-matched platelets. J Clin Apher 1996;11:71-7
 22. Moroff G, Garratty G, Heal JM, MacPherson BR, Stroncek D, Huang ST, et al. Selection of platelets for refractory patients by HLA matching and prospective crossmatching. Transfusion 1992;32:633-40
 23. McFarland JG, Anderson AJ, Slichter SJ. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. Br J Haematol 1989;73:380-6
 24. Duquesnoy RJ. HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. Hum Immunol 2002;63:339-52