혈소판제제에 대한 병원체 불활화

권소영

대한적십자사 서울남부혈액원

Pathogen Reduction for Platelets

So-Yong Kwon

Seoul Nambu Blood Center, Korean Red Cross, Seoul, Korea

Although application of multiple safety measures like donor screening and screening for infectious agents has made blood transfusion safer than ever, blood safety remains a hot topic in transfusion medicine. Emerging pathogens constantly threaten the safety of blood and current safety measures have their limitations in addressing these matters. Pathogen reduction technologies have been developed as a proactive approach to overcoming these limitations. This paper outlines the efficacy of pathogen reduction technologies that are currently applied for platelets for clinical use. Their clinical efficacy and safety issues and other effects are also reviewed. (Korean J Blood Transfus 2016;27:1-11)

Key words: Pathogen reduction technology, Platelets, Emerging pathogens

서론

수혈은 그 어느 때보다 안전하지만 수혈의학에 있어서 혈액의 안전성은 여전히 중요한 화두이다. 감염성 수혈부작용에 대처하기 위해 1990년대 초부터 혈장에서 병원체를 불활화 하는 방법들이 개발되었고 이후 혈소판과 적혈구 등 세포 성분 혈액제제에 적용하기 위한 기술들이 개발되었다. 본 종설에서는 세포성분 혈액제제 중 혈소판제제에 대해서 현재 임상적으로 사용하고 있는 병원체 불활화(pathogen reduction) 기술에 대해서

고찰하고자 한다.

본론

1. 수혈전파성 감염의 대처 현황

1) 전통적인 병원체에 대한 대처방법

1980년대 초 인간면역결핍증바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)가 규명되고 미국에서만 최소 12,000건의 HIV 수혈 감염사례들이 확인되면서 전 세계는 혈액의 안전에 대해서 사전

Received on March 18, 2016. Revised on April 6, 2016. Accepted on April 11, 2016

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 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 ©2016 The Korean Society of Blood Transfusion

예방원칙(precautionary principle)을 채택하게 되었다.^{1,2)} 즉, 과학적으로 불확실한 경우에는 위험하지 않다는 증거가 있지 않는 한 위험의 가능성을 고려해야 하고, 발생할 수 있는 위험에 대처하기 위한 조치들을 취해야 한다는 것이다. 1990년 James Reason이 제안한 ‘swiss cheese model’은 위험관리에 적용되는 모델로 개별 안전장치들은 약점이 있거나 실패할 가능성이 있기 때문에 이러한 약점을 보완하기 위해 다수의 안전장치들을 적용해야 한다는 개념이다. 혈액사업에 있어서도 헌혈자 문진, 자진배제, 헌혈자 선별검사 등을 적용하여 수혈용 혈액의 안전을 확보하고 있으며 이러한 안전장치들을 시행함으로써 HBV, HCV 및 HIV와 같은 전통적인 수혈전파성 감염의 위험은 현저하게 감소하였다.

1990년대 말부터 수혈용 혈액의 안전성을 더욱 향상시키기 위해서 HCV와 HIV에 대한 핵산 증폭검사(nucleic acid test, NAT)가 전 세계적으로 도입되면서 이들 질환에 대한 잔존위험은 더욱 감소하였다.³⁾ 그러나 NAT의 도입에도 불구하고 수혈로 인한 감염사례들이 보고되고 있으며, 일본에서도 신선동결혈장을 통한 HIV 감염사례가 2013년도에 발생하였다.⁴⁻⁷⁾ 우리나라는 2005년도에 HCV와 HIV에 대한 NAT 도입 후 2012년에는 HBV NAT를 추가하였고, 1991년에 헌혈된 혈액을 통한 HCV 감염이 2007년도에 확인된 이후로는 이들 주요 병원체에 의한 수혈감염은 확인되지 않고 있다.

2) 혈소판제제의 세균오염, 남아있는 숙제

실온에서 보관하는 혈소판제제가 세균오염에 취약하다는 것은 잘 알려져 있다. 혈소판제제에서 세균을 확인하는 방법은 혈액배양을 통한 방법과 신속검사법으로 분류된다. 혈소판제제에 대한 세균검사를 적용하고 있는 대부분의 혈액사업 기관들은 혈액배양법을 채택하고 있다. 신속검사

법 두 가지가 미국 FDA 승인을 받았지만, 이는 혈액배양법을 시행한 후 추가적인 안전장치로 적용할 경우에만 인정되고 있다.⁸⁾ 세균검사의 도입으로 수혈로 인한 패혈증의 발생률이나 사망률은 현저하게 감소하였지만 세균에 의한 수혈부작용은 계속 보고되고 있으며 이는 낮은 민감도, 검체 채취의 문제 등 세균검사 자체의 한계에 기인한다.⁹⁻¹¹⁾ 우리나라에서도 세균에 오염된 혈소판제제에 의한 수혈부작용이 2011년과 2013년에 각 1례씩 발생하였고 마지막 사례는 치명적이었다. 그러나 전혈유래 혈소판제제가 전체 혈소판제제 공급량의 약 88%를 차지하고 있고 모두 혼주되지 않은 개별 단위로 공급되고 있는 국내 실정에서는 혈액배양법을 도입하기는 어려운 실정이다.

3) 새로운 병원체의 출현

혈액 내에 존재하는 동안 무증상기를 갖는 병원체는 혈액을 통해 전파될 수 있다. 수혈을 통해 감염되는 병원체의 또 다른 특징은 채혈된 혈액이나 혈액제제에서도 안정성을 유지하는 것이다. 수혈된 환자에게 감염을 일으키는 빈도는 혈액 내 무증상기의 기간, 이 기간 동안 헌혈한 횟수, 수혈된 혈액제제의 종류와 양, 그리고 환자의 면역상태에 의해서 좌우된다. HBV, HCV, HIV 등 전통적인 수혈전파성 병원체 외에 혈액을 통해서 전파될 수 있는 병원체들은 지속적으로 확인되고 있다. 웨스트 나일 바이러스(West Nile virus, WNV)나 뎅기바이러스(Dengue virus, DENV)의 출현으로 최근에는 절지동물매개 바이러스(arthropod-borne virus)들이 주목을 받고 있다. 2016년 초부터 전 세계를 긴장하게 만든 지카바이러스(Zika virus, ZIKAV)도 아르보바이러스(arbovirus)로 WNV와 DENV와 같은 *Flaviviridae*에 속한다. WNV와 DENV와는 달리 아직까지 수혈을 통한 ZIKAV의 감염은 보고되지 않았지만 헌혈혈액에서 ZIKAV RNA가 확인되어서 수혈에 의한 전파 가능성을

배제할 수 없다.^{12,13)}

4) 기존 안전장치들의 한계

현재 적용하고 있는 안전장치들은 혈액의 안전성을 위협하는 새로운 병원체에 대해 한계가 있다.¹⁴⁾ 이들 안전장치들은 잘 알려진 병원체에 대해서만 효과가 있다. 즉, 새로 출현하는 병원체의 경우 이들 병원체를 인식하고 대처방안을 적용하기까지 시간이 걸리기 때문에 그 이전에 감염성 혈액이 수혈될 수 있다. 1999년 미국 뉴욕시에서 WNV가 처음 확인된 이후 보건당국과 혈액사업 관계자들의 발 빠른 대응으로 2003년에 WNV에 대한 NAT를 도입할 수 있었지만 검사를 적용하기 전까지 수혈을 통한 감염이 발생한 것을 방지할 수는 없었다.¹⁵⁾ 확인된 병원체 모두에 대해서 검사를 적용하는 것도 현실적으로 불가능하다. 현재 DENV, 바베시아(babesia) 등에 대해서는 검출된 헌혈자 선별검사가 없는 실정이고 새로운 병원체에 대한 선별검사가 개발된다 하더라도 이들을 모두 도입하는 것도 비용효과의 문제 때문에 어렵다. 혈액제제의 세균오염을 예방하거나 오염된 혈액제제를 검출하는 방법들도 앞서 기술한 제한점들을 갖고 있다. 또한 감염 위험지역 거주자나 여행자에 대한 문진을 통한 헌혈배

제도 현증 감염자를 확인하는 데에 특이하지 않아 혈액의 안전성에 위협이 되지 않는 헌혈자까지 배제되고 있다. 이러한 배경하에 병원체 불활화는 현행 안전장치인 검사체계나 헌혈자 문진에 대한 새로운 패러다임으로 제시되고 있다.

2. 병원체 불활화 시스템

병원체 불활화는 진향적인 기술로 바이러스, 세균, 원생동물 등 다양한 병원체에 대한 효과가 있다. 2002년도에 Cerus사의 Intercept Blood system이 가장 먼저 CE 승인을 받은 이후 다른 병원체 불활화 시스템들이 승인을 받았다(Table 1).¹⁶⁾ Intercept Blood system은 2014년 12월에 미국 FDA의 승인도 받았다. Intercept Blood system은 psoralen 화합물의 한 종류인 amotosalen (S-59)을 이용하여 혈소판 또는 혈장 내에 존재하는 병원체를 불활화하는 시스템이다.¹⁷⁾ Amotosalen은 양전하를 띠고 있어 핵산에 대한 친화성이 있다. Amotosalen (150 μ M)을 첨가한 혈액제제에 UVA (300~400 nm, 3 J/cm²)를 조사하면 amotosalen이 활성화되어 pyrimidine계 염기와 공유결합을 형성하여 핵산의 복제를 차단하여 병원체를 불활화시킨다. UVA 조사 후 첨가한 amotosalen 중 약

Table 1. Pathogen reduction systems for platelets

	Intercept blood system	Mirasol PRT system	Theraflex-UV-Platelet system
Photosensitizing agent	Amotosalen (S-59)	Riboflavin (Vit. B2)	-
Light source	UVA (300~400 nm)	UVA/UVB (280~400 nm)	UVC (254 nm)
Mechanism of action	Formation of covalent pyrimidine cross-links	Oxidation of guanine residues	Formation of thymine dimers
Primary photoproduct	Amotosalen dimers	Lumichrome	-
Processing after illumination	Need to remove photoproducts	Not needed	Not needed
Regulatory status	FDA approved, CE marked	CE marked	CE marked

20%는 남고 나머지 80%는 광분해 된다. 광분해된 amotosalen 중 약 66%는 amotosalen dimer이다. Intercept Blood system에서는 잔존하는 amotosalen과 광분해산물을 제거하기 위해서 compound adsorption device (CAD)를 이용해서 혈액제제를 처리하여야 한다. 이때 CAD 처리과정은 혈소판제제를 혈장 또는 보존액에 보존하느냐에 따라 4시간에서 24시간까지 소요된다.

Terumo BCT사의 Mirasol PRT system은 riboflavin을 광증감제(photosensitizing agent)로 사용한다.¹⁷⁾ Flavin은 산화과정에 관여하는 다양한 효소들의 cofactor로 작용하는데 riboflavin은 flavin cofactor의 전구체로 체내에서 flavin adenine dinucleotide (FAD)와 flavin mononucleotide (FMN)으로 대사된다. Riboflavin (50 μ M)을 첨가한 혈액제제에 UV (280~400 nm, 6.24 J/cm²)를 조사하면 type I 및 type II 산화 환원 반응을 통해서 핵산 내 guanine을 산화시켜서 병원체를 불활화시킨다. Riboflavin의 주된 광분해산물은 lumichrome이다. Riboflavin은 vitamin B2로 미국 FDA에서 일반적으로 안전한 GRAS (generally regarded as safe) 물질로 분류되어 있어서 불활화 처리과정 후에 추가적인 처리가 필요 없고 바로 수혈할 수 있다.

Macopharma사의 Theraflex-UV-Platelet system은 광증감제를 사용하지 않는 기술로 혈소판제제를 교반하면서 UVC (254 nm)를 조사해서 병원체를 불활화 시키고 있다.¹⁷⁾ 따라서 혈소판제제 처리 후 추가적인 조작이 필요 없다. UVC는 핵산에 직접 작용해서 cyclobutane pyrimidine 및 pyrimidine-pyrimidone dimer와 같은 thymine dimer를 형성함으로써 핵산의 전사과정을 차단한다. UVC는 파장이 짧기 때문에 혈장과 같이 불투명하고 단백을 함유하고 있는 용액에는 적용할 수 없고 혈소판보존액에 보존된 혈소판제제에만 적용할 수 있다. CE 승인은 획득하였으나 추가적인 임상

결과를 수집하기 위해서 아직 임상용으로 판매되지 않고 있다.¹⁸⁾

3. 병원체 불활화 성능

병원체 불활화 방법의 성능을 논할 때 어느 정도의 효과가 과연 적정한가에 대한 질문이 제기될 수 있다. 병원체 불활화의 성능은 감소인수(log reduction factor)로 나타내는데 이는 불활화 처리과정 전 병원체 양의 log 값에서 처리과정 후 존재하는 병원체 양의 log 값을 뺀 값이다. 즉, 불활화 처리과정을 통해서 혈액 내에 존재하는 병원체의 양을 얼마나 감소시켰는지가 성능의 척도가 된다. “수혈용 혈액제제에서 병원체를 감소시키는 방법의 안전성과 효과”에 관한 FDA 워크샵에서는 6에서 10 log 정도의 감소 효과가 적합한 것으로 제시되었다.¹⁹⁾ 이는 일부 바이러스가 윈도우기(window period)에 10⁸에서 10¹⁰ geq/mL까지의 농도에 도달할 수 있기 때문이다. 그러나 혈액제제 내 바이러스의 농도는 해당 바이러스와 감염의 단계에 따라 다르다. 따라서 RNA 양성 혈액에서 비교적 낮은 농도로 확인된 WNV와 같은 병원체의 경우 6 log보다 낮은 성능으로도 병원체의 감염을 방지하거나 최소화할 수 있을 것이다.²⁰⁾

1) 바이러스

현재 임상적으로 사용되고 있는 두 시스템의 바이러스 불활화 효과에 대해서는 많은 결과들이 보고되었다. 일반적으로 외피 바이러스(enveloped virus)에 비해 비외피 바이러스(non-enveloped virus)가 병원체 불활화 처리에 저항성이 있는 것으로 알려져 있다. 이는 viral capsid의 낮은 투과도로 설명되고 있으며 비외피 바이러스 중에서도 A형간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV)와 같은 picornavirus의 저항성이 가장 크다.²¹⁾ 비외피 바이러스 중 사람 파코바이러스 B19 (human parvo-

virus B19, B19)에 대해서 Intercept Blood system은 5 log 정도의 효과를 나타냈지만 HAV에 대해서는 효과가 없었다.²²⁻²⁴⁾ 바이러스에 대한 불활화 효과를 평가할 때 돼지 파보바이러스(porcine parvovirus, PPV)를 B19에 대한 model virus로 사용하기도 하는데 PPV에 대해서는 Intercept Blood system이 효과가 없었다.^{24,25)} B19과 PPV의 불활화 처리과정에 대한 민감도의 차이는 viral capsid의 구조적 특성이 다르기 때문인 것으로 설명되고 있다.²⁶⁾ Ruane 등은 Mirasol PRT system으로 PPV가 5 log 이상 불활화 되었다고 보고하였지만 다른 연구에서는 불활화 되지 않았다.^{24,27)} HAV에 대한 Mirasol PRT system의 효과에 대해서도 Marschner 등은 1.8~3.3 log 정도의 감소 효과가 있는 것으로 보고하였지만 다른 연구에서는 효과가 없었다.^{24,28)} 이와 같이 model virus라 하더라도 상응하는 바이러스와 다른 불활화 특성을 보일 수 있고, 바이러스 균주의 차이, 혈소판을 혈장 또는 보존액에 보존하는 지의 여부와 같은 요인들이 불활화 성능에 영향을 미칠 수 있다는 것을 염두해 두어야 한다. 수혈 후 간염의 주요 원인으로 주목받고 있는 E형간염 바이러스(hepatitis E virus, HEV)에 대해 Mirasol PRT system은 2에서 3 log 이상의 감소 효과가 있는 것으로 그리고 HEV에 대한 model virus인 calicivirus에 대해서 Intercept Blood system이 1.7에서 2.4 log 정도의 감소 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{23,29)} 최근에 Intercept Blood system으로 처리한 혈장을 수혈 받은 환자 2명이 HEV에 감염된 것으로 확인되어 HEV가 amotosalen에 민감하지 않다는 것을 확인시켜 주고 있다.³⁰⁾

HBV, HCV, HIV 등 외피 바이러스에 대한 두 시스템의 감소 효과는 4.5에서 6 log 이상으로 보고되었다.^{23,25,27,31)} 아르보바이러스에 대해서도 불활화 효과가 평가되었는데 WNV에 대해서 두 시

스템 모두 5 log 이상의 감소 효과를 보이고 있다.^{27,32)} 치쿤군야 바이러스(chikungunya virus)는 Intercept Blood system으로 약 3.7 log에서 6 log 이상으로 감소되었고 Mirasol PRT system으로는 3.7 log 정도 감소되어 불활화 효과가 있는 것으로 평가되었으나 DENV에 대해서는 Intercept Blood system이 Mirasol PRT system보다 불활화 효과가 더 높은 것으로 나타났다.^{33,34)} 최근에 문제가 되고 있는 ZIKAV에 대해서는 Intercept Blood system이 신선동결혈장에서 6 log 이상 불활화 효과를 갖는 것으로 보고되었다.³⁵⁾

2) 세균

병원체 불활화 기술은 세균에 대해서도 효과가 있지만 포자형성세균에는 효과가 떨어지는 것으로 보고되었다.^{23,27,36)} 세균에 대한 불활화 기법의 효과를 평가할 때 고역가 접종(high-titer inoculation) 실험과 저역가 접종(low-titer inoculation) 실험을 하게 된다. 혈소판제제가 오염된 경우 세균이 대부분 매우 낮은 농도로 존재하기 때문에 저역가 접종 실험이 실패 상황을 반영한다고 볼 수 있고 고역가 접종 실험은 불활화 기술의 전반적 성능, 즉 감소인수를 확인하기 위해 시행된다. 권 등이 시행한 저역가 접종 실험에서는 Intercept Blood system 처리 후 세균의 증식이 확인되지 않은 반면 Mirasol PRT system 처리 후에는 일부 혈소판 제제에서 세균이 증식하였다.²⁴⁾ 스위스는 2011년부터 모든 혈소판제제에 대해서 병원체 불활화 기술을 적용하고 있는 최초의 국가로 병원체 불활화 기술 도입 후 수혈로 인한 패혈증은 확인되지 않았다.³⁷⁾

3) 원충

Babesia, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*와 같은 원충에 대해서도 두 시스템은 효과적인 것으로 평가되고 있다. Intercept Blood system은 해당 원충들에 대해 4 log에서 6 log이상의

효과를 나타내고 Mirasol PRT system은 3 log에서 6 log 사이의 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{21,38-45)}

4. 병원체 불활화 처리된 혈액제제의 임상적 효과와 안전성

병원체 불활화 처리한 혈소판제제의 임상적 효과에 대한 무작위배정 임상시험들을 메타분석한 보고가 최근에 발표되었다.⁴⁶⁾ 이 메타분석에는 덴마크, 네덜란드, 이태리, 스페인, 독일, 프랑스, 스위스, 스웨덴, 영국과 미국 등 총 10개국에서 시행한 10개의 임상시험들이 포함되었다. 총 1,422명의 환자들이 참여하였고 이중 675명은 Intercept Blood system으로 처리한 혈소판제제를 수혈받고 56명의 환자들은 Mirasol PRT system으로 처리한 혈소판제제를 수혈받았다. 메타분석에서는 병원체 불활화 처리한 혈소판제제를 수혈받은 환자군에서 혈소판제제의 수혈량이 약 7% 증가한 것으로 나타났다. Intercept Blood system에서는 불활화 처리과정 후 남아있는 amotosalen과 광 분해산물을 제거하는 과정이 있어 약 10% 정도의 혈소판 손실이 있기 때문에 이는 예상된 결과라고 볼 수 있다.⁴⁷⁾ 또한 불활화 처리한 혈소판제제를 여러 단위 수혈받은 환자군에서는 1시간 후 및 24시간 후 혈소판 수치와 교정 혈소판 수 증가 (corrected count increment)가 대조군에 비해 유의하게 낮았다. 그러나 병원체 불활화 처리한 혈소판제제를 수혈받은 군과 그렇지 않은 대조군간에 사망률, 임상적으로 의미 있거나 심각한 정도의 출혈, 수혈부작용 등에 있어서는 차이를 확인할 수 없었다. 이외에 Intercept Blood system으로 처리한 혈소판제제 19,175단위를 수혈받은 4,067명의 환자를 대상으로 한 전향적 혈액안전감시 연구가 11개국에 있는 21개의 기관에서 시행되었는데 급성 수혈부작용의 빈도가 기존 혈소판제제에 대해서 보고된 것과 차이가 없었다.⁴⁸⁾

5. 병원체 불활화 이외의 효과

병원체 불활화 방법은 핵산을 타겟으로 하기 때문에 병원체의 핵산 외에 수혈관련 이식편대숙주병(transfusion-associated graft-versus-host disease, TA-GVHD)을 유발하는 T 세포에도 영향을 미친다. 전통적으로 생존력 있는 T 세포를 감소시켜 TA-GVHD를 예방하기 위해서 감마선조사(gamma irradiation)를 사용하고 있다. Grass 등⁴⁹⁾에 의하면 amotosalen을 일반 처리용량보다 3,000배 낮은 농도(0.05 μ M/L)로 첨가하여 혈소판제제를 처리하여도 T 세포가 limiting dilution analysis에서 확인되지 않을 정도로 불활성화되어 amotosalen 처리가 감마선조사보다 T 세포 불활화에 있어 더 큰 안전역(safety margin)을 갖는다. Riboflavin도 임파구 증식, T 세포 활성화 등을 억제하여 xenogeneic GVHD를 방지하는 효과가 있는 것으로 보고되었다.⁵⁰⁾ 두 불활화 방법 모두 감마선조사를 대신할 수 있는 것으로 유럽에서 승인되었다.

비용혈성 발열성 수혈부작용은 혈소판 수혈과 관련해서 가장 많이 보고되는 면역원성 수혈부작용으로 혈액제제의 보관 중에 축적되는 cytokine에 의해 유발된다. 두 불활화 방법 모두 cytokine을 분비하는 세포에 작용하여 일반 제제나 감마선조사한 제제보다 제제 내 cytokine 양이 낮았다.^{50,51)} 프랑스에서 혈소판제제를 제조하는 방법의 차이에 따른 수혈부작용의 빈도를 조사한 결과 혈소판보존액을 도입한 후에 급성수혈부작용의 빈도가 약 50% 감소하였고, 병원체 불활화 적용 후 50%가 더 감소한 것으로 나타났다.⁵²⁾

향후 전망 및 제언

병원체 불활화 기술은 전향적인 기술로 새로 출현하는 병원체에 선제적으로 대응하기 위해 필

Table 2. Countries where pathogen reduction systems for platelets are in use^{37,53)}

Intercept Blood system	Mirasol PRT system
Austria, Belgium, Chile, Czech Republic, France, Greece, Italy, Kazakhstan, Kuwait, Malaysia, Norway, Portugal, Russia, Saudi Arabia, Swiss*	Austria, Belarus, Belgium, Czech Republic, Egypt, Greece, Italy, Kazakhstan, Libya, Lithuania, Luxemburg, Norway, Poland, Qatar, Russia, Serbia

*Currently, the only country where a pathogen reduction system is implemented nationally.

요한 기술이다. 아직까지 혈소판과 혈장제제에 대해서만 amotosalen 또는 riboflavin을 이용한 병원체 불활화 기술이 임상적으로 사용되고 있지만 (Table 2), 현재 S-303을 이용해서 적혈구제제를 불활화하는 기술이 임상시험 중에 있고 전혈에 riboflavin을 첨가해서 병원체를 불활화 하는 방법도 평가 중에 있다. 새로운 병원체에 대한 대처, 특히 세균오염에 대한 해결책으로 병원체 불활화 기술의 도입이 확대되고 있고 이를 도입한 일부 기관에서는 감마선조사, 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 검사, 세균에 대한 선별검사 등을 더 이상 시행하지 않고 있다. 적혈구나 전혈에 적용할 수 있는 기술의 성능, 임상적 유효성 및 안전성이 입증되면 병원체 불활화 기술의 임상적 사용은 더 가속화될 것으로 전망된다. 이때 전 혈액제제에 대한 감마선조사나 일부 검사항목들을 중단하고 또 감염지역으로의 여행과 같은 문진기준도 완화된다면 보다 큰 비용 절감효과를 꾀할 수 있을 것이다. 병원체 불활화 기술을 우리나라 혈액사업에 도입하기 위해서는 비용적인 문제에 대한 검토 외에 해당 기술을 보다 쉽게 적용할 수 있도록 혈소판제제 제조방식의 전환, 병원체 불활화에 사용되는 장비 및 소모품에 대한 식품의약품안전처의 승인 등과 같은 법적·제도적 보완 등이 선행되어야 할 것이다.

요 약

헌혈자 문진, 병원체에 대한 선별검사 등 여러 안전장치들의 적용으로 수혈은 그 어느 때보다 안전하지만 수혈의학에 있어서 혈액의 안전성은 여전히 중요한 화두이다. 새로운 병원체들의 출현으로 혈액의 안전성은 계속 위협받고 있고 현재 적용하고 있는 안전장치들은 이에 대응하는데 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위한 전향적 방안으로 병원체 불활화 기술이 개발되었다. 본 중설에서는 개발되어 있는 병원체 불활화 기술 중 혈소판제제에 대해서 현재 임상적으로 적용되고 있는 방법들의 불활화 성능, 임상적 효과와 안전성 및 기타 효과 등에 대해서 고찰하고자 한다.

References

1. Peterman TA, Lui KJ, Lawrence DN, Allen JR. Estimating the risks of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Transfusion* 1987;27:371-4
2. Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev* 2008; 22:97-102
3. Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR, et al. International survey

- on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102:82-90
4. Delwart EL, Kalmin ND, Jones TS, Ladd DJ, Foley B, Tobler LH, et al. First report of human immunodeficiency virus transmission via an RNA-screened blood donation. *Vox Sang* 2004;86:171-7
5. Najioullah F, Barlet V, Renaudier P, Guitton C, Crova P, Guérin JC, et al. Failure and success of HIV tests for the prevention of HIV-1 transmission by blood and tissue donations. *J Med Virol* 2004;73:347-9
6. Kretzschmar E, Chudy M, Nübling CM, Ross RS, Kruse F, Trobisch H. First case of hepatitis C virus transmission by a red blood cell concentrate after introduction of nucleic acid amplification technique screening in Germany: a comparative study with various assays. *Vox Sang* 2007;92:297-301
7. Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, Uchida S, Igarashi S, Hino S, et al. First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan. *Transfusion* 2014;54:2361-2
8. US Food and Drug Administration. Considerations for options to further reduce the risk of bacterial contamination in platelets. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/bloodproductsadvisorycommittee/ucm319539.pdf> [Online] (last visited on 19 January 2016).
9. Larsen CP, Ezligini F, Hermansen NO, Kjeldsen-Kragh J. Six years' experience of using the BacT/ALERT system to screen all platelet concentrates, and additional testing of outdated platelet concentrates to estimate the frequency of false-negative results. *Vox Sang* 2005;88:93-7
10. Benjamin RJ, Wagner SJ. The residual risk of sepsis: modeling the effect of concentration on bacterial detection in two-bottle culture systems and an estimation of false-negative culture rates. *Transfusion* 2007;47:1381-9
11. Kou Y, Pagotto F, Hannach B, Ramirez-Arcos S. Fatal false-negative transfusion infection involving a buffy coat platelet pool contaminated with biofilm-positive *Staphylococcus epidermidis*: a case report. *Transfusion* 2015; 55:2384-9
12. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761
13. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2016;14:95-100
14. McCullough J. Pathogen inactivation: a new paradigm for blood safety. *Transfusion* 2007; 47:2180-4
15. 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
16. Prowse CV. Component pathogen inactivation: a critical review. *Vox Sang* 2013;104:183-99
17. Mundt JM, Rouse L, Van den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and biological mechanisms of pathogen reduction technologies. *Photochem Photobiol* 2014;90:957-64
18. Advisory committee on the safety of blood, tissues and organs. Pathogen inactivation of platelets. <https://www.gov.uk/government/>

- uploads/system/uploads/attachment_data/file/324354/SaBTO_platelets_report.pdf [Online] (last visited on 19 January 2016).
19. Epstein JS, Vostal JG. FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology. *Transfusion* 2003;43:1347-50
20. Dodd RY, Foster GA, Stramer SL. Keeping blood transfusion safe from West Nile virus: American Red Cross Experience, 2003 to 2012. *Transfus Med Rev* 2015;29:153-61
21. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, Dupuis KW, Hsu JC, Lin L, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wave-length ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006;46:1168-77
22. Sawyer L, Hanson D, Castro G, Luckett W, Dubensky TW Jr, Stassinopoulos A. Inactivation of parvovirus B19 in human platelet concentrates by treatment with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion* 2007;47:1062-70
23. 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(S):s1-29.
24. Kwon SY, Kim IS, Bae JE, Kang JW, Cho YJ, Cho NS, et al. Pathogen inactivation efficacy of Mirasol PRT System and Intercept Blood System for non-leucoreduced platelet-rich plasma-derived platelets suspended in plasma. *Vox Sang* 2014;107:254-60
25. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 2005;45:580-90
26. Blümel J, Schmidt I, Willkommen H, Löwer J. Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. *Transfusion* 2002;42:1011-8
27. Ruane PH, Edrich R, Gampp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion* 2004;44:877-85
28. Marschner S, Goodrich R. Pathogen reduction technology treatment of platelets, plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother* 2011;38:8-18.
29. Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, et al. Establishment of culture systems for Genotypes 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained from human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system. *Transfusion* 2014;54:2820-7
30. Hauser L, Roque-Afonso AM, BeylounéA, Simonet M, Deau Fischer B, Burin des Roziers N, et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014;123:796-7
31. Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006;35:5-17
32. Gallian P, Vignoli C, Dombey AM, Mayaudon V, Lin L, Galichet V, et al. Inactivation of a European strain of West Nile virus in single-donor platelet concentrate using the Intercept blood system. *Vox Sang* 2006;91:345-7
33. Tsetsarkin KA, Sampson-Johannes A, Sawyer L, Kinsey J, Higgs S, Vanlandingham DL. Photochemical inactivation of chikungunya virus in human apheresis platelet components by amotosalen and UVA light. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:1163-9
34. Tan LK, Lam S, Low SL, Tan FH, Ng LC, Teo

- D. Evaluation of pathogen reduction systems to inactivate dengue and chikungunya viruses in apheresis platelets suspended in plasma. *Adv Infect Dis* 2013;3:1-9
35. Aubry M, Richard V, Green J, Broult J, Musso D. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion* 2016;56:33-40
36. Lin L, Dikeman R, Molini B, Lukehart SA, Lane R, Dupuis K, et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria. *Transfusion* 2004;44:1496-504
37. Jutzi M, Rüesch M, Taleghani BM. Einführung der Pathogeninaktivierung für Thrombozytenkonzentrate in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2013;13:222-6
38. Van Voorhis WC, Barrett LK, Eastman RT, Alfonso R, Dupuis K. Trypanosoma cruzi inactivation in human platelet concentrates and plasma by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:475-9
39. Eastman RT, Barrett LK, Dupuis K, Buckner FS, Van Voorhis WC. Leishmania inactivation in human pheresis platelets by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength ultraviolet irradiation. *Transfusion* 2005;45:1459-63
40. Cardo LJ, Rentas FJ, Ketchum L, Salata J, Harman R, Melvin W, et al. Pathogen inactivation of Leishmania donovani infantum in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Vox Sang* 2006;90:85-91
41. Castro E, Gironés N, Bueno JL, Carrión J, Lin L, Fresno M. The efficacy of photochemical treatment with amotosalen HCl and ultraviolet A (INTERCEPT) for inactivation of Trypanosoma cruzi in pooled buffy-coat platelets. *Transfusion* 2007;47:434-41
42. Cardo LJ, Salata J, Mendez J, Reddy H, Goodrich R. Pathogen inactivation of Trypanosoma cruzi in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Transfus Apher Sci* 2007;37:131-7
43. Grellier P, Benach J, Labaied M, Charneau S, Gil H, Monsalve G, et al. Photochemical inactivation with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light of Plasmodium and Babesia in platelet and plasma components. *Transfusion* 2008;48:1676-84
44. Tonnetti L, Proctor MC, Reddy HL, Goodrich RP, Leiby DA. Evaluation of the Mirasol pathogen reduction technology system against Babesia microti in apheresis platelets and plasma. *Transfusion* 2010;50:1019-27
45. Keil SD, Kiser P, Sullivan JJ, Kong AS, Reddy HL, Avery A, et al. Inactivation of Plasmodium spp. in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion* 2013;53:2278-86
46. Butler C, Doree C, Estcourt LJ, Trivella M, Hopewell S, Brunskill SJ, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD009072
47. Girona-Llobera E, Jimenez-Marco T, Galmes-Trueba A, Muncunill J, Serret C, Serra N, et al. Reducing the financial impact of pathogen inactivation technology for platelet components: our experience. *Transfusion* 2014;54:158-68
48. Knutson F, Osselaer J, Pierelli L, Lozano M, Cid J, Tardivel R, et al. A prospective, active haemovigilance study with combined cohort analysis of 19,175 transfusions of platelet components prepared with amotosalen-UVA photochemical treatment. *Vox Sang* 2015;109:343-52
49. Grass JA, Hei DJ, Metchette K, Cimino GD,

- Wiesehahn GP, Corash L, et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood* 1998;91:2180-8
50. Fast LD, Nevola M, Tavares J, Reddy HL, Goodrich RP, Marschner S. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion* 2013;53:373-81
51. Hei DJ, Grass J, Lin L, Corash L, Cimino G. Elimination of cytokine production in stored platelet concentrate aliquots by photochemical treatment with psoralen plus ultraviolet A light. *Transfusion* 1999;39:239-48
52. Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 2011;51:622-9
53. Listing of countries in which pathogen reduction technology systems and products are in use. <https://www.aabb.org/tm/eid/Documents/prt-systems-in-use-country-listing.pdf> [Online] (last visited on 5 April 2016).