수혈전파성감염에 대처하기 위한 혈액원의 전략

신동우^{1,*} · 김형석^{1,*} · 김보람¹ · 김태열¹ · 홍윤지^{1,2} · 김택수¹ · 박정수^{1,2} · 송은영¹ · 박경운^{1,2} · 한규섭¹
서울대학교 의과대학 검사의학교실¹, 분당서울대학교병원 진단검사의학과²

Strategies to Prevent Transfusion-Transmitted Infection in Blood Centers

Dong Woo Shin^{1,*}, Hyungsuk Kim^{1,*}, Boram Kim¹, Tae Yeul Kim¹, Yun Ji Hong^{1,2}, Taek Soo Kim¹, Jeong Su Park^{1,2}, Eun Young Song¹, Kyoung Un Park^{1,2}, Kyou-Sup Han¹

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Korea

There has been continuous effort to prevent transfusion-transmitted infection (TTI). Strategies to prevent TTI can be divided into two components: first, determining donor eligibility, and second, managing bacterial contamination of blood products. To determine donor eligibility, medical history taking and screening tests for infectious diseases should be performed. To prevent bacterial contamination, blood collection process should be aseptic, tests for bacterial detection should be performed, and an application of pathogen reduction technology should also be considered. In this review, screening test items and methods, including nucleic acid amplification tests for determining donor eligibility, and precautions for blood collection, bacterial detection methods, and pathogen reduction technology for the prevention of bacterial contamination of blood products were discussed in detail. (Korean J Blood Transfus 2017;28:211-224)

Key words: Transfusion-transmitted infection, Donor screening, Bacterial contamination

서 론

헌혈이란 자신의 혈액을 혈액원에 무상으로 제공하는 것이다. 헌혈을 할 때에는 헌혈자와 수혈자 모두의 안전을 고려해야 하며 관련 사항이 혈액관리법으로 규정되어 있다[1,2]. 한국혈액감

시체계 내 수혈안전감시(hemovigilance)에서는 수혈관련 증상을 수혈전파성감염(transfusion-transmitted infection, TTI), 수혈로 인한 면역성 합병증(immune complications of transfusion, ICT), 심혈관 및 대사성 합병증(cardiovascular and metabolic complications of transfusion, CMCT) 및 미보고된 질

Received on November 20, 2017. Revised on December 5, 2017. Accepted on December 5, 2017

Correspondence to: Yun Ji Hong

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Seongnam 13620, Korea
Tel: 82-31-787-7695, Fax: 82-31-787-4015, E-mail: aeiea@snu.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9163-5017>

*Dong Woo Shin and Hyungsuk Kim contributed equally as co-first authors.

© 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 ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

환의 합병증(previously unknown complication of transfusion, PUCT)로 분류하여 각 기관으로부터 보고를 받고 있다. 이 중 수혈전파성감염은 바이러스, 세균, 진균, 기생충 등이 헌혈 혈액에서 수혈 받은 환자로 전파되는 것으로, 환자에서 병원균이 증명되는 경우를 말한다[3,4]. 수혈전파성감염의 원인 병원체로는 B형 및 C형 간염바이러스(hepatitis B virus, HBV; hepatitis C virus, HCV), 인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 인체티림프영양성바이러스(human T-cell lymphotropic virus, HTLV), 매독균, 웨스트나일바이러스(West Nile virus, WNV), 말라리아 등이 있다.

이와 같은 수혈전파성감염의 원인 병원체에 대한 검사를 헌혈자를 대상으로 시행하고 있으나 감염 후부터 감염의 증거가 나타날 때까지의 기간, 즉 창기간(window period)이 존재하기 때문에 수혈전파성감염의 차단을 완전히 보장하지는 못한다. 창기간 내의 헌혈 혈액에 의해 감염이 발생할 확률을 예측하는 발생률-창기간 모델(inciden-

ce-window period model)을 통해 2009년부터 2010년까지 2년간 우리나라에서 수혈전파성감염의 잔여 위험도(residual risk)를 계산한 결과, HBV는 43,666 헌혈 당 1건, HCV는 2,984,415 헌혈 당 1건, HIV는 1,356,547 헌혈 당 1건이었다[5]. 동일 기간 동안 우리나라에서 수혈전파성감염의 발생률은 HBV 18.58인년(person years), HCV 1.96인년, HIV 2.45인년이었다[5]. 이 시기는 우리나라에서 HCV, HIV에 대하여 16~24검체 혼주(minipool) 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT)를 시작한 2005년보다는 이후 시점이지만 위와 같이 수혈전파성감염이 발생하였고, 이후 2012년부터는 HBV, HCV, HIV에 대하여 개별 검체 핵산증폭검사를 시작하게 되었다. 한편, 헌혈자가 적격하더라도 혈액제제의 채집 및 보관 과정에서 세균 오염이 발생할 수 있다. 성분채혈혈소판제 약 6,000단위당 1단위에서 배양 양성이며, 세균 오염된 혈액제제가 검사에서 검출되지 않아 수혈에 사용된 경우 환자에게 감염을 일으킬 수 있다[6]. 수혈전

Fig. 1. Strategies for the prevention of transfusion-transmitted infection. First, donor should be eligible for blood donation. General condition of donor can be investigated via history taking, measurement of body temperature, and so on. Screening tests for infectious disease should be performed. Second, bacterial contamination of blood components can be managed by skin disinfection, first aliquot diversion, pretransfusion detection of bacteria, and pathogen reduction technology. Diverted first aliquot can be used as a sample for immunohematologic tests and screening tests for infectious diseases (dotted arrow).

과성감염을 예방하기 위해 지속적인 노력이 이루어지고 있으나 아직 해결해야 할 과제가 남아 있다.

수혈전파성감염에 대처하는 전략으로는, 헌혈자의 적격 여부를 선별검사 등을 통해 확인하는 것과 혈액제제의 세균 오염을 예방하기 위한 조치가 있다(Fig. 1). 본 종설에서는 헌혈 적격 여부를 판정하기 위한 검사 및 혈액제제의 세균 오염을 예방하는 방법을 상세히 알아보려고 한다.

본 론

1. 헌혈 적격 판정

헌혈 대상자는 먼저 문진 및 진찰을 통해 감염성질환이 의심되는지 확인하는 과정을 거친다. 혈액관리법 시행규칙 제6조(헌혈자의 건강진단 등)에 따라 헌혈자로부터 채혈을 실시하기 전에 문진을 해야 하며, 맥박, 혈압, 체중 등을 측정해야 한다[2]. 특히 체온을 측정하여 발열이 있는지 확인해야 한다. 감염성질환을 배제하기 위해 설사, 인후통 등의 증상이 있는지 문진을 통해 확인해야 한다. 발치 등의 치과 진료 후에는 무증상 균혈증이 있을 수 있기 때문에, 시술 종류 및 출혈 여부에 따라 일정 기간 헌혈을 제한하고 있다[7]. 경한 만성 골수염, 게실증(diverticulosis), 대장암 등도 혈소판제제의 세균 오염과 관련이 있다고 알려져 있다[8]. 문진 및 진찰 이후에는 감염성 질환에 대한 선별검사를 통해 헌혈 적격 여부를 결정하게 된다.

1) 헌혈자 검사 항목

몇몇 국가에서 시행하고 있는 헌혈자 검사 항목을 국내와 비교 정리하면 다음과 같다(Table 1). 우리나라에서는 혈액관리법 시행규칙 제2조 별표 1에 ‘부적격혈액의 범위 및 혈액·혈액제제의

적격여부 판정기준’이 명시되어 있다[2]. 일본에서는 혈액제제 관련 법으로 ‘안전한 혈액제제의 안전 공급의 확보 등에 관한 법률’, ‘의약품, 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성의 확보 등에 관한 법률’이 있으며, 구체적인 헌혈자 검사 항목은 일본적십자사에서 다루고 있다[9]. 미국에서는 Food and Drug Administration (FDA)에 따라 미국 혈액은행협회(American Association of Blood Banks, AABB)에서 표준을 제시하고 있다[6]. 영국에서는 Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC)에서 수혈 서비스의 가이드라인(Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom) 문헌을 출판하여 권고사항을 제시하고 있다[10]. 우리나라, 일본, 미국, 영국 모두 공통적으로 HBV, HCV, HIV, HTLV 및 매독에 대하여 검사하고 있다. 차이점으로는 우리나라에서는 HIV-1/2 두 가지 주(strain)에 대해 명시되어 있지 않고 일본에서는 anti-HTLV-II 검사가 명시되어 있지 않다는 점, 우리나라에서 anti-HBc 검사를 시행하고 있지 않은 점 등이 있다. 또한 북미에서 계절에 따라 유행하는 WNV, 멕시코 및 중남미가 풍토지역인 *Trypanosoma cruzi*는 우리나라, 일본에서는 검사하지 않고 미국, 영국에서는 검사하고 있다.

NAT 시행에 있어서도 차이점이 있다. 우리나라에서는 2005년 2월부터 HCV 및 HIV에 대하여 16~24검체 혼주(minipool) NAT 시행이 시작되었다. 검체 혼주 NAT는 비용 효과적이라는 장점이 있지만, 바이러스가 낮은 농도로 존재하는 경우 음성 검체들로 인해 희석되어 민감도가 낮아질 수 있고, 혼주 검사에서 양성인 경우 개별 검체로 검사를 다시 시행해야 하며, 개별 검체의 결과를 확인하기 전까지는 해당 혈액제제들 모두 사용을 연기해야 한다는 단점이 있다[11]. 우리나라에서

Table 1. Donor screening tests for infectious diseases in several countries

Infectious agents (year)	Korea (2017)	Japan (2017)	United States (2017)	United Kingdom* (2016)
HBV	HBsAg NAT	HBsAg Anti-HBc Anti-HBs NAT	HBsAg Total (IgM and IgG) anti-HBc NAT [†]	HBsAg Anti-HBc (+ anti-HBs) [†] NAT [§]
HCV	Anti-HCV NAT	Anti-HCV NAT	Anti-HCV IgG NAT [†]	Anti-HCV NAT [§]
HIV	Anti-HIV NAT	Anti-HIV-1 Anti-HIV-2 NAT	Anti-HIV-1 IgM and IgG Anti-HIV-2 IgM and IgG NAT (HIV-1) [†]	Anti-HIV-1/2 or HIV-1/2 Ag/Ab NAT [§]
HTLV	Anti-HTLV-I Anti-HTLV-II	Anti-HTLV-I	Anti-HTLV-I IgG Anti-HTLV-II IgG	Anti-HTLV-I Anti-HTLV-II
Syphilis	Antibody	Antibody	IgG or IgG+IgM to <i>Treponema pallidum</i> , or Nontreponemal serologic test	Anti-treponemal Ab
Others	Anti-malaria antibody [¶]	Human parvovirus B19 antigen	WNV NAT IgG to <i>Trypanosoma cruzi</i> ZIKV NAT	WNV NAT** Anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> Anti- <i>P. falciparum/vivax</i> HEV NAT ^{††} Anti-HCMV
Reference	Enforcement rules of the blood management act [2]	JRCS [9]	FDA, AABB [6]	JPAC [10]

*In United Kingdom, HBsAg, anti-HCV, HCV NAT, anti-HIV-1/2 or HIV-1/2 Ag/Ab, and anti-treponemal Ab are mandatory tests. Other tests are additional tests performed when specifically identifiable risk is present; [†]Donations with reactive anti-HBc and anti-HBs > 100 mIU/mL are considered suitable; [‡]In United States, HBV, HCV, and HIV NAT is usually performed on minipools of 6 ~ 16 donor samples; [§]In United Kingdom, HCV NAT is mandatory but HBV and HIV NATs are not mandatory. But these 3 viruses are screened by triplex NAT assays. HIV NAT is mandated within Scotland; ^{||}In United Kingdom, anti-HTLV-I/II screening is only required for previously untested donors and blood units for use to prepare non-leukodepleted products; [¶]In Korea, although it is not described in enforcement rules of the blood management act, anti-malaria antibody test is performed for blood units collected at blood centers in malaria endemic area; **In United Kingdom, WNV NAT is performed on minipools of a maximum of 16 donor samples; ^{††}In United Kingdom, HEV NAT is performed on minipools of a maximum of 24 donor samples.

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; Ag, antigen; NAT, nucleic acid amplification test; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; Ab, antibody; HTLV, human T-cell lymphotropic virus; WNV, West Nile virus; ZIKV, Zika virus; HEV, hepatitis E virus; HCMV, human cytomegalovirus; JRCS, Japanese Red Cross Society; FDA, Food and Drug Administration; AABB, American Association of Blood Banks; JPAC, Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee.

는 2012년 6월부터는 개별 검체를 대상으로 HCV, HIV와 더불어 HBV NAT를 시행하고 있으며, 개별 검체를 대상으로 NAT를 시행한 이후 창기간은 HBV 약 15일, HCV 약 4일, HIV 약 5일로 단축된 것으로 추정된다[12]. 일본에서는 NAT를 1999년부터 500검체 혼주 검사로 시작하였고, 점차 50검체, 20검체로 줄어나가 2014년부터 개별 검체로 NAT를 시행하고 있다[9]. 미국에서는 일반적으로 6~16검체 혼주 NAT를 시행하고 있다[6]. 영국에서는 HBV, HCV 및 HIV triplex NAT assay를 사용하고 있기 때문에 세 가지 바이러스에 대하여 선별검사가 되고 있지만, 의무적으로 시행하도록 되어 있는 것은 HCV NAT이며, 최대 48검체 혼주 NAT 검사를 시행하고 있다[10].

일본에서 선별검사를 하고 있는 사람 파보바이러스(human parvovirus) B19는 외피가 없는(non-enveloped) DNA 바이러스로, 지질 외피(lipid-enveloped) 바이러스인 HBV, HCV 및 HIV와 달리 혈장분획제 제조 과정에서 유기용제/계면활성제(solvent/detergent, SD) 불활화처리에 저항성이 있어 혈장분획제에 남아있을 수 있다[6,9]. E형 간염바이러스(hepatitis E virus, HEV) 또한 외피가 없는 RNA 바이러스로 SD 처리에 저항성이 있다. HEV는 일반적으로는 자가치유(self-limited) 되지만 면역저하자나 만성 간질환 환자에서는 전격성 간염으로 발전할 수 있다. HEV는 4가지 유전형이 알려져 있는데, 유전형 1과 2는 일반적으로 개발이 덜 된 열대 지역에서 수인성(water-borne) 및 분변-경구 감염과 관련이 있으며 유전형 3과 4는 주로 조리가 잘못된 돼지고기 등에 의해 감염된다고 알려져 있다. 수혈로 인한 전파는 주로 유전형 3이 보고되고 있고, 혈장에 존재하는 HEV RNA와 관련이 있다. 잉글랜드에서 수행된 대규모 연구에 의하면, 225,000단위의 혈액에서 HEV NAT 검사를 했을 때 79단위에서 양성하였고, 그 중 43

단위의 수혈자를 추적할 수 있었고 그 중 18명(42%)에서 HEV 감염의 증거를 확인할 수 있었다고 한다[13]. 헌혈자에서 HEV NAT는 영국을 포함한 유럽의 일부 국가 및 일본의 일부 지역에서 시행하고 있으며, 그 외 국가에서는 평가 중이다[6].

말라리아 관련 검사는 혈액관리법 시행규칙에 명시되어 있지 않으나, 2000년 10월부터 서울, 경기, 인천, 강원 등 말라리아 위험 지역 소재의 혈액원에서 채혈된 헌혈 혈액에 대해서 말라리아 항체 검사를 시행하고 있으며, 영국에서도 일부 시행하고 있다[2,10,12,14]. 말라리아는 적혈구제제뿐만 아니라 혈소판제제, 백혈구제제, 동결침전제제 수혈로도 전파될 수 있으며 신선동결혈장이나 혈장분획제제에 의해서는 전파되지 않는 것으로 알려져 있다[12]. 우리나라에서는 헌혈자 문진 시 국내 및 해외 말라리아 관련 지역에 대한 안내문을 활용하고 있는데, 지역 및 체류 기간에 따라 1년에서 3년 간 전혈헌혈 및 혈소판성분헌혈을 할 수 없으며, 혈장성분헌혈만 가능하다[7]. 한편, 질병관리본부 감염병 감시연보에 따르면, 우리나라에서 말라리아는 2007년 이후로 꾸준히 감소추세이고 2016년에도 전년 대비 감소(2015년 699명, 2016년 673명)하였다[15]. 2001년부터 14년간의 헌혈 혈액에 대해 말라리아 항체 검사를 시행한 결과, 0.30%에서 양성이었으나 실제 말라리아에 감염된 사례는 없었으며, 따라서 이 검사는 민감도 및 특이도가 낮고 비용 효과적이지 못하다는 연구 결과가 있다[14]. 따라서 향후에는 말라리아 항체 검사의 중단 혹은 고위험군을 대상으로 민감도와 특이도가 높은 분자유전 검사의 도입을 고려해야 할 것이다.

2016년부터 미국에서 헌혈자를 대상으로 검사하기 시작한 지카바이러스(Zika virus, ZIKV)는 2007년 미크로네시아에서 처음으로 집단발생(outbreak)한 이후 2013년 프렌치 폴리네시아에서, 2015년 브

라질과 푸에르토리코에서 발생하며 2016년에는 61개 국가 및 지역에서 활성 전염(active transmission)이 보고되어 세계적으로 경각심을 일으켰다. 미국 FDA에서는 2016년 2월 문진을 통해 ZIKV 위험지역에 방문했거나 ZIKV 관련 증상이 있는 경우 28일간 헌혈을 연기하도록 권고하였고, 2016년 8월에는 개별 검체로 ZIKV NAT를 시행하거나 승인된 병원체 불활화 기술(pathogen reduction technology, PRT)을 사용할 것을 권고하였다. 현재 Roche Molecular System과 Grifols 두 회사의 NAT 검사가 investigational new drug (IND) 검사로 사용되고 있다[6].

한편 신종감염병(emerging infectious disease, EID)의 경우 헌혈자 선별검사에서 검출되지 않아 수혈로 전파될 위험이 있다. 이에 대한 기본적인 대책으로 헌혈자 문진에서 최근 1개월 이내에 외국 여행을 한 경우 헌혈을 금지하고 있다[7]. AABB에서는 신종감염병에 대한 Fact Sheet를 발행하여 각각의 병원체로 인한 수혈전파성감염을 예방하기 위한 헌혈 보류 기간 등을 권고하고 있다[16]. 우리나라에서는 중동호흡기증후군 코로나 바이러스(Middle east respiratory syndrome-Corona virus, MERS-CoV)가 2015년 5월 중동지역에서 국내로 유입되어 확산되며 사회적 문제가 되었다. 이와 같이 신종감염병이 창궐한 경우에 원활하게 대처하기 위해서는 혈액안전대책을 마련해야 한다. 우리나라에서는 MERS-CoV 전파 보고 지역 거주자의 경우 증상이 없더라도 14일간 헌혈을 보류하도록 하고 증상이 있거나 감염이 의심되는 경우 완치 후 28일 동안 헌혈을 보류하도록 권고하고 있다[17].

2) 혈청학적 검사

항원 또는 항체를 검출하는 데에는 혈청학적 방법이 사용되며, 헌혈자 검사 항목 중에는 HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-HTLV-I/II 등이 있다. 혈

액관리법 시행규칙에 따르면 위 항목은 효소면역측정법 또는 이와 동등하거나 그 이상의 감도의 방법으로 검사하도록 되어 있다[2]. 일반적으로 헌혈자 한 명당 검사를 1회 시행한다. 시약 제조사의 권고에 따라 차이가 있을 수 있으나, 일반적으로 첫 검사 결과가 비반응성(nonreactive)인 경우 음성으로 판독하고 감염의 증거가 없다고 판단한다. 만약 첫 검사 결과 반응성(reactive)인 경우(initially reactive), 일반적으로 같은 검체로 2번 재검을 시행한다. 2번의 재검 결과가 모두 비반응성인 경우에는 최종적으로 음성으로 판독하고 해당 혈액 단위를 사용할 수 있다. 두 번의 재검 결과 중 하나 이상이 반응성인 경우(repeatedly reactive), 해당 혈액 단위는 동종 수혈에 사용할 수 없다[6].

헌혈자 선별검사로 시행하는 감염성 질환 검사에는 거의 모든 감염을 검출하고 위음성을 최소화할 수 있도록 민감도가 매우 높은 검사 방법을 사용해야 한다. 그러나 민감도를 높이면 위양성을 또한 높아지는 경향이 있다. 헌혈자는 문진을 통해 각종 감염성 질환의 이환 여부를 미리 확인하므로, 반복적으로 반응성 결과가 나와도 실제 감염이 있다고 단정지을 수 없다. 실제 감염이 존재하는지 혹은 위양성인지 결정하기 위해서는 추가적으로 보다 특이적인 검사 방법이 필요하다. 미국 FDA에서는 선별검사서에서 반복적으로 양성인 경우 가능하면 추가 검사나 확진 검사를 시행하도록 하고 있다. 우리나라 혈액원 표준업무 안내서에서도 각 감염성 질환의 확진을 위한 업무 절차를 갖추 것을 권장하고 있다[6,18].

3) 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT)

핵산증폭검사는 감염 후부터 감염의 증거가 나타날 때까지의 기간, 즉 창기간을 단축시키기 위해 시작되었다. 혈액관리법 시행규칙에 따르면

HBV, HCV, HIV에 대한 혈청학적 검사뿐 아니라 NAT도 검사 항목으로 포함되어 있으며[2], HBV, HCV, HIV NAT를 직접 실시하지 않는 혈액원은 외부에 검사를 의뢰하도록 혈액관리업무 심사평가규정에 명시되어 있다[19]. 현재까지 헌혈자 선별검사를 목적으로 사용할 수 있도록 FDA 승인된 NAT system을 표로 정리하였다(Table 2) [20]. HBV, HCV, HIV를 동시에 검사할 수 있는 다중(multiplex) 핵산증폭검사가 FDA 승인되어 세계적으로 사용되고 있다. 대표적으로 전사매개증폭법(transcription-mediated amplification, TMA)을 기본 원리로 하는 Procleix Ultrio Assay (Gen-Probe,

San Diego, CA, USA; in collaboration with Novartis Vaccines and Diagnostics, Emeryville, CA, USA), 와, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 기본 원리로 하는 Cobas TaqScreen MPX Test (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA)가 있다. 두 회사 모두 완전히 자동화된 플랫폼(Procleix Tigris system; Cobas s201 system)을 제공한다[11,20-22]. 우리나라에서는 2012년 6월부터 개별 검체 HBV, HCV 및 HIV NAT를 도입한 이후 대한적십자사 중앙, 중부 및 남부혈액검사센터에서 Procleix Ultrio Plus Assay를 Procleix Tigris system에 적용하여 검사하고 있다. HBV,

Table 2. Nucleic acid amplification test assays for donor screening approved by Food and Drug Administration [20]

Infectious agent	Tradename	Format	Manufacturer	Approved date (year)
HBV	UltraQual HBV PCR Assay	PCR	National Genetics Institute, Los Angeles	2011
	COBAS AmpliScreen HBV Test	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2005
HCV	Hepatitis C Virus RT PCR Assay	PCR	BioLife Plasma Services, L.P., Deerfield	2007
	UltraQual HCV RT PCR Assay	PCR	National Genetics Institute, Los Angeles	2001
	COBAS AmpliScreen HCV Test, ver 2.0	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2002
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus, Type 1 RT PCR Assay	PCR	BioLife Plasma Services, L.P., Deerfield	2007
	UltraQual HIV-1 RT-PCR Assay	PCR	National Genetics Institute, Los Angeles	2001
	COBAS AmpliScreen HIV-1 Test, ver 1.5	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2002
WNV	Procleix West Nile Virus (WNV) Assay	TMA	Gen-Probe, Inc., San Diego	2005
	COBAS TaqScreen West Nile Virus Test	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2007
Multiplex	COBAS TaqScreen MPX Test	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2008
HBV, HCV, HIV-1, HIV-2	COBAS TaqScreen MPX Test version 2.0	PCR	Roche Molecular Systems, Inc. Pleasanton	2014
Multiplex	Procleix Ultrio Assay	TMA	Gen-Probe, Inc., San Diego	2006
HBV, HCV, HIV-1	Procleix Ultrio Plus Assay	TMA	Gen-Probe, Inc., San Diego	2012

Abbreviations: PCR, polymerase chain reaction; RT, reverse transcription; TMA, transcription-mediated amplification. For other abbreviations, see Table 1.

HCV 및 HIV를 동시에 검사하는 multiplex 검사이므로, 결과가 반응성인 경우 각각의 바이러스에 대한 구별 시약(discriminatory probe reagent)으로 검사해야 한다.

Procleix Ultrio Assay의 검사 과정은 검체 준비(sample preparation), TMA를 통한 대상 증폭, hybridization protection assay (HPA)를 통한 증폭 산물(amplicon) 검출의 3단계로 진행된다. 검체 준비 단계에서는 대상 포획(target capture)을 통해 검체로부터 바이러스 RNA/DNA를 분리해낸다. 대상 부위를 포획하기 위해, HBV DNA, HCV RNA, HIV-1 RNA의 고도보존부위(highly conserved region)에 상동인(homologous) oligonucleotide를 사용한다. 검체에 대상 부위가 존재하는 경우 중합(hybridization)이 일어나고 이는 자성 미세입자(magnetic microparticle)에 포획되며 자기장에 의해 분리된다. TMA를 통한 대상 증폭 단계에서는 Moloney Murine Leukemia virus (MMLV) 역전사효소와 T7 RNA 중합효소가 사용된다. MMLV 역전사효소는 T7 RNA 중합효소의 프로모터 염기서열을 포함하는 cDNA를 생성한다. T7 RNA 중합효소는 전사 과정을 통해 cDNA 주형으로부터 수많은 RNA 증폭 산물을 생성한다. HPA를 통한 검출 단계에서는 acridinium ester (AE)로 화학발광 표지된 단일가닥 핵산 프로브가 사용된다. 이 프로브는 증폭 산물에 상보적이며 특이적으로 중합한다. 선택 시약(selection reagent)은 중합되지 않은 프로브의 AE 표지를 불활성화시켜 중합된 프로브와 중합되지 않은 프로브를 감별할 수 있게 해준다. 중합된 프로브에서 생성된 화학발광 신호는 발광측정기(luminometer)로 측정되고 상대 발광단위(Relative Light Units, RLU)로 보고된다[11,21,23].

Cobas TaqScreen MPX Test의 검사 과정도 검체 준비, 증폭, 검출의 3단계로 유사하게 진행된다.

검체 준비 단계에서는, 음전하를 띄는 핵산을 자성 입자에 결합시켜 분리해낸다. 증폭 단계에서는 재조합 효소인 Z05 DNA 중합효소를 사용한다. 이 효소는 망간이 존재할 경우 역전사효소 및 DNA 중합효소 활성을 모두 띄게 된다. 역전사효소 활성으로 HCV RNA, HIV RNA로부터 cDNA를 생성한다. 이 cDNA와 HBV DNA는 PCR을 통해 증폭된다. 검출은 증폭과 동시에 이루어진다. 대상 염기서열에 특이적인 프로브를 사용한다. 이 프로브는 5'말단은 reporter dye로, 3'말단은 quencher dye로 표지되어 있다. Reporter dye 형광은 quencher dye와 가까이 존재할 경우 억제된다. Primer extension 과정 중에, 대상 DNA에 상보적으로 중합된 프로브는 Z05 DNA 중합효소의 5' to 3' exonuclease 활성에 의해 끊어지고 quencher에 의한 reporter 형광 억제가 해소되면서 형광이 발생한다. 이 형광을 장비에서 탐지하여 보고한다[11,22].

Procleix Ultrio Assay와 Cobas TaqScreen MPX Test의 차이점을 요약하면 다음과 같다(Table 3). 증폭 방법이 Procleix Ultrio Assay는 TMA, Cobas TaqScreen MPX Test는 PCR이라는 점이 큰 차이점이며, 검출할 수 있는 genotype에도 차이가 있다. 두 장비 모두 HBV, HCV 및 HIV 중 어느 하나라도 검출되면 양성(reactive)으로 보고되기 때문에, 각각의 바이러스에 대한 구별 검사(discriminatory testing)를 별도의 시약을 사용하여 시행해야 한다. MPX Test version 2.0의 경우 HBV, HCV 및 HIV 각각의 바이러스에 대하여 결과가 보고되므로 각각의 바이러스 검사를 별도로 필요로 하지 않는다[11,21-24].

4) 헌혈유보군

혈액관리법 시행규칙에 따라 채혈금지대상자가 결정되며, 이 대상자는 일시적 또는 영구적으로 헌혈을 보류해야 하는 헌혈유보군(donor deferral

Table 3. Comparison of two world-wide nucleic acid amplification test assays

	Procleix Ultrio Plus Assay	Cobas TaqScreen MPX Test
Platform	Procleix Tigris system	Cobas s201 system
Pooling	Up to 16	Up to 96
Target selection	During specimen preparation	During amplification
Amplification	Transcription mediated amplification (TMA)	Polymerase chain reaction (PCR)
Enzyme	MMLV reverse transcriptase T7 RNA polymerase	Z05 DNA polymerase
Labelling	Acridium ester	Reporter dye Quencher dye
Temperature	Nearly isothermal	Thermal cycling in PCR
Template	RNA	DNA
Detectable genotypes		
HBV	A~G	A~H
HCV	1~6*	1a, 1b, 2, 2a, 2a/c, 2b, 3a, 3a/b, 4, 4a, 4b/c, 4h, 5, 5a, 6, 6a [†]
HIV	HIV-1 group M (subtypes A-H), N, O*	HIV-1 group M (subtypes A, AE, AG, B-H, J), group N, group O [†] HIV-2 (subtypes A, A/B, B)
Result reporting	Reactive Discriminatory testing is necessary.	Reactive Discriminatory testing is necessary. [‡]

*Procleix Ultrio Elite claims to additionally detect HIV-2, HBV genotype H; [†]Cobas TaqScreen MPX version 2.0 claims to additionally detect HIV-1 group M (subtypes B/D, G/BG), HCV genotypes 4c, 4acd, 4d, 4p, 4q, 6a/b, 6c; [‡]Cobas TaqScreen MPX version 2.0 reports detection of individual viruses so individual virus detection assays are not necessary.

registry, DDR)에 등록되어 관리된다. 일시유보군에는 HBV 관련 일시유보군(HBV NAT 양성자, HBsAg 양성자, 과거 B형 병력자로 안전성검사가 의뢰된 자), HCV 관련 일시유보군(HCV NAT 양성자, HCV 면역블롯검사(RIBA) 양성자 및 미결정자), HIV 관련 일시유보군(HIV-1 NAT 양성자, anti-HIV-1/2 양성자), HTLV 관련 일시유보군(anti-HTLV-I/II 1회 양성자), 말라리아 관련 일시유보군(말라리아 병력자)이 있다. 영구유보군은 HIV 확인검사기관에서 확인검사 양성 및 미결정자, 질병관리본부로부터 과거 헌혈경력 조회가 의뢰되어 전산(blood Information Management System, BIMS)으로 등록된 HIV 감염자, HTLV 확

인검사 양성자, 변형크로이츠펠트-야콥병 위험인자 보유자가 있다[2,18].

선별검사 결과 부적격자에 대한 안전성 검사 및 채혈금지대상에서 해제하는 판정기준 또한 혈액관리법 시행규칙에 제시되어 있다. B형 간염 선별검사 결과 부적격인 경우, HBsAg, anti-HBc, HBV NAT를 시행하여 모두 음성인 경우에는 채혈금지대상에서 해제 가능하다. Anti-HBc가 양성인 경우에는 완치 후 6개월 경과, HBsAg 음성, HBV NAT 음성, anti-HBs 100 mIU/mL 이상인 경우 채혈금지대상에서 해제할 수 있다. 그 외 부적격 요인 중 C형 간염은 anti-HCV, 면역블롯검사(recombinant Immunoblot assay, RIBA), HCV NAT

모두 음성, HTLV 감염증은 anti-HTLV-I/II 음성, 후천성면역결핍증은 anti-HIV, Western blot, HIV NAT 모두 음성인 경우 채혈금지대상에서 해제할 수 있다[2].

2. 혈액제제의 세균 오염 예방

혈액제제가 세균에 오염되면 수혈자에게 감염을 일으킬 수 있다. 세균 오염의 근원은 헌혈자의 피부일 수도 있고 무증상 균혈증 헌혈자로부터 세균이 유래될 수도 있다. 채집된 직후의 혈액제제 안의 세균 농도는 수혈자에게 증상을 일으키기에는 매우 낮으며 검출하기도 어렵다. 그러나 혈액제제 보관 기간 동안 세균이 증식할 수 있고 특히 혈소판제제는 실온에서 보관하므로 더욱 그렇다. 세균은 냉장된 적혈구제제에서는 증식 정도가 낮고 패혈증을 일으키는 것은 매우 드물다고 알려져 있다[6].

혈액제제의 세균 오염을 예방하고 관리하기 위한 방안으로는 피부 소독, 채혈 시 첫 10~40 mL는 채집하지 않고 우회시키는 것, 수혈되기 전에 세균을 검출하는 것, 병원체 불활화 기술을 적용하는 방법 등이 있다(Fig. 1). 혈액제제의 세균 오염을 예방하는 것은 헌혈자로부터 채혈하는 과정에서부터 시작된다. 채혈 시에는 헌혈자의 피부 정상균무리가 오염되지 않도록 충분히 소독을 하는 등 정확한 술기가 요구된다. 먼저 채혈할 부위를 알코올 솜(70% isopropyl alcohol 또는 ethyl alcohol)으로 강하게 닦아내어 피부 표면의 기름기나 오염을 제거하고 마르기를 기다린다. 이후 소독제(1~2% 요오드팅크제, 10% 베타딘, 2% chlorhexidine gluconate 등)로 채취부위의 중앙부터 바깥쪽으로 동심원을 그리면서 닦아내고 1~2 분간 완전히 마르기를 기다려야 한다. 채혈할 때에는 멸균장갑을 착용하여야 한다. 피부 정상균무리의 오염을 최소화하기 위해 헌혈 혈액 채혈

시 첫 10~40 mL 가량은 채집하지 않고 혈액백의 검체용 구획으로 우회시키는 과정이 필요하다. 이 검체는 혈액형 검사, 감염성 질환의 선별검사 등에 사용할 수 있다[6,10]. 채혈자의 술기능력에 대한 주기적인 점검 및 교육이 필요하다[10,25].

위와 같은 조치는 채혈 시 혈액제제의 세균 오염을 최소화하기 위한 것이고, 제조된 혈액제제가 세균에 오염되어 있는지 검사하는 과정도 필요하다. 혈액제제에서 세균을 검출하는 검사 방법에는 여러 가지가 있지만, 채집한 직후의 낮은 농도의 세균을 검출하기는 어렵다. 미국에서는 성분채집 혈소판제제의 세균오염 여부를 검사하기 위해 배양(culture-based system)을 가장 흔히 사용하는데, 검사 전에 보관 시간이 24시간 이상 경과된 것을 검체로 하여 한 개 이상의 배양병에 접종한다[6,26]. 배양병의 고무 뚜껑은 멸균상태가 아니므로 접종 전에 알코올 솜으로 닦아야 한다. 포비돈-요오드로 닦으면 고무 부식, 위양성 및 위음성을 일으킬 수 있으므로 권장하지 않는다[27]. 약 12~24시간 동안 배양 후 음성인 경우 출고하되, 배양은 해당 혈액제제의 유효기한까지 지속한다. 만약 혈액제제가 출고된 이후 배양 양성으로 확인되면, 혈액원은 해당 단위를 되찾도록 시도해야 한다. 만약 아직 수혈되지 않은 경우에는 배양 검사를 다시 시행하는 것이 도움이 된다. 혈액제제의 첫 배양 검사에서 양성 결과가 나온 원인 중 약 2/3는 혈액제제 자체의 오염이 아닌 배양병의 오염이나 배양 시스템의 위양성 신호 때문이라는 보고가 있다. 배양 결과 양성인 모든 경우에는 원인 미생물을 동정해야 한다. 피부상재균의 오염이 아닌 진양성 결과로 판단되는 경우 헌혈자에게 알리고 의학적인 조치를 받도록 권고할 필요가 있다[6,26].

혈소판제제의 세균 오염을 검출하는 방법으로 육안으로 관찰하는 방법, glucose 또는 pH가 낮은

지 측정하는 방법 등이 있으나 민감도 및 특이도가 낮다[6]. 현재 유럽 및 북미 등에서는 BacT/ALERT 3D system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)과 Pall enhanced Bacterial Detection System (eBDS, Pall Corporation, New York, USA)이 사용되고 있다. BacT/ALERT system은 세균의 대사 활동에 의해 pH가 감소하면 호기성 및 혐기성 액체 배양병 바닥의 색깔이 초록색에서 노란색으로 변하는 것을 비색 감지기(colorimetric sensor)로 탐지한다. 혈소판제제 8~10 mL를 배양병에 접종하고 36°C에서 1~7일간 배양한다. 이 시스템으로 1~10 CFU/mL 이상의 농도로 존재하는 대부분의 혈소판제제 오염균을 검출할 수 있다. 이 시스템은 민감도가 높지만 위음성 증례가 보고되고 있어 위음성을 완전히 배제할 수는 없다. 위음성을 감소시키기 위해서 검체량을 충분히 하고 저장 3~4일째에 다시 검사하는 방법이 있고, 병원체 불활화 기술의 사용을 고려할 수 있다[8].

Pall enhanced Bacterial Detection System (eBDS)은 세균 성장에 따른 산소 농도의 감소를 지표로 사용한다. 배양백(incubation bag)에 혈소판제제 4~6 mL를 넣고 24~30시간 배양 후 산소 농도를 측정한다. 산소 농도가 19.5% 이하인 경우 세균이 자랐음을 의미한다. 이 시스템은 100~500 CFU/mL 농도 이상의 그람 양성 및 음성 호기성 세균을 검출할 수 있으며 민감도는 96.5%로 알려져 있다[8]. 세균 오염이 있는 혈소판제제는 보관하는 동안 세균 농도가 $10^3 \sim 10^4$ CFU/mL로 상승하기 때문에, 수혈 시점에 임박하여 시행하는 검사는 민감도는 다소 낮더라도 신속한 검사여야 한다. 혈소판제제 보관 후기에 시행할 수 있도록 FDA 승인된 신속검사(rapid bacterial detection device)로는 Pan Genera Detection (PGD) immunoassay (Verax Biomedical, Marlborough, MA, USA)와 BacTx colorimetric assay (Immunitics, Boston, MA,

USA)가 있다. PGD는 그람 양성균 및 그람 음성균의 세포 표현에 존재하는 보존된 항원인 lipoteichoic acid (LTA)와 lipopolysaccharide (LPS)를 특이적인 항체를 이용하여 검출한다. 필요한 검체량은 500 μ L이고 검사 시간은 약 30분 소요된다[26,28].

미국에서는 FDA 권고사항[26]에 따라 혈소판제제에 대해 위와 같이 세균 오염을 검출하기 위한 검사를 시행하고 있다. 우리나라에서는 ‘생물학적제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전처고시 제2016-111호, 2016.10.4., 일부개정)’에 따라 혈소판제제뿐 아니라 대부분의 혈액제제에 대하여 ‘무균시험법’을 시행하고 있다[29]. 이는 품질관리 목적으로 혈액제제 종류에 따라 200단위당 1회 또는 500단위당 1회 검사하는 것으로, 세균 오염을 검출하기 위해 혈소판제제 모든 단위에 대해서 검사하는 미국 FDA 권고사항과는 차이가 있다. 현재 일부 혈액원 및 병원에서 혈소판제제에 대한 신속검사방법을 도입하고 있으며, 체계적인 시행을 위해 검토가 필요할 것이다.

병원체 불활화 기술(pathogen reduction technique, PRT)은 혈액제제 내의 세균, 바이러스, 기생충 및 잔여 백혈구를 불활화하거나 감소시키는 기술로 채집 후 가능하면 일찍 시행해야 한다. 혈소판제제의 PRT로는 소랄렌(psoralen) 기반 시스템, 리보플라빈(Riboflavin, vitamin B2) 기반 시스템, 자외선 C (UVC) 단독 사용의 3가지 기술이 알려져 있다. 현재 psoralen/UV irradiation system인 INTERCEPT Blood System (Cerus Europe BV, Amersfoort, The Netherlands)만 2014년 12월에 FDA 승인되었다[26]. INTERCEPT 처리 과정은 채집 24시간 이내에 시행되어야 한다. 이 기술은 합성 소랄렌인 amotosalen HCl을 사용한다. 혈액제제와 amotosalen을 혼합시킨 후 UVA 처리하면 amotosalen이 병원체의 핵산과 공유결합을 형성

하여 DNA 또는 RNA 복제를 억제한다. 혈액제제에 남아 있는 amotosalen은 흡착을 통해 제거한다. INTERCEPT는 광범위의 세균을 불활화할 수 있지만 포자를 불활화하지는 못하는 것으로 알려져 있다[8,30]. 리보플라빈 기반 시스템인 Mirasol system (TerumoBCT, CO, USA)에서는 혈액제제를 리보플라빈 용액과 혼합한 후 자외선 처리를 한다. 이 과정을 거치면 백혈구 및 병원체의 핵산에 비가역적인 변화가 일어나고 병원성(pathogenicity)이 사라지게 된다[8,31]. 광화학적 물질 없이 자외선 C만 단독으로 사용하는 THERAFLEX UV-Platelets technology (Macopharma, Tourcoing, France)는 아직 3상 임상시험이 진행중이다[8,32]. 소랄렌 기반 시스템인 INTERCEPT의 경우 프랑스 알자스 지역에서는 2006년부터, 스위스에서는 2011년부터 혈소판제제에 적용되고 있으며, 이들 국가에서 INTERCEPT를 적용한 혈소판제제 수혈로 인한 패혈증 반응이나 사망은 2014년까지 발견되지 않았다[26]. 혈소판제제의 세균 오염 및 새로운 병원체의 출현에 대한 대처방안으로 세계 각국에서 병원체 불활화 기술을 활용하고 있으며, 우리나라에서도 적용하기 위해 비용적 측면, 제도적 보완 등을 검토해야 할 것이다[33].

결론

본 종설에서는 수혈전파성감염에 대처하기 위한 전략을 헌혈자의 적격성을 판정하는 것과 혈액제제의 세균 오염을 예방하는 것으로 나누어 정리하였다. 향후에는 현재 시행하고 있는 검사방법보다 민감도, 특이도가 높고 잠복기간이 짧은 검사 방법 및 알고리즘을 개발하고, 신종감염병에 대응하기 위한 대책을 지속적으로 마련해야 하며, 병원체 불활화 기술의 도입을 고려해야 할 것이다.

요약

수혈전파성감염을 예방하기 위한 노력은 지속적으로 이루어지고 있다. 수혈전파성감염에 대처하는 전략은 헌혈자의 적격성을 판정하는 것과 혈액제제의 세균 오염을 예방하는 것으로 나누어 생각할 수 있다. 헌혈자의 적격성을 판정하기 위해서는 문진을 비롯하여 각종 감염성 질환의 선별검사를 시행해야 한다. 혈액제제의 세균 오염을 예방하기 위해서는 채혈 과정부터 무균적으로 수행되어야 하고 채집한 혈액에서 세균 검출을 위한 검사를 시행해야 하며, 향후에는 병원체 불활화 기술을 적용하는 방안도 고려해야 한다. 본 종설에서는 헌혈자의 적격성을 판정하기 위한 검사항목과 핵산증폭검사를 포함한 검사법 그리고 혈액제제의 세균 오염을 방지하기 위한 채혈 시 주의점, 혈액에서의 세균검출과 병원체 불활화 기술에 대하여 상세히 논하였다.

References

1. Korea Ministry of Government Legislation. Blood management act. <http://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%ED%98%88%EC%95%A1%EA%B4%80%EB%A6%AC%EB%B2%95> [Online] (last visited on 4 December 2017)
2. Korea Ministry of Government Legislation. Enforcement regulations of blood management act. <http://www.law.go.kr/%EB%B2%95%EB%A0%B9/%ED%98%88%EC%95%A1%EA%B4%80%EB%A6%AC%EB%B2%95%20%EC%8B%9C%ED%96%89%EA%B7%9C%EC%B9%99> [Online] (last visited on 4 December 2017)
3. Hemovigilance. Term definition. <http://www.kohevis.or.kr/sub/catalog.php?CatNo=13> [Online] (last visited on 4 December 2017)

4. Hemovigilance. Definition of transfusion-associated symptoms. <http://www.kohevis.or.kr/sub/catalog.php?CatNo=14&Mode=view&start=&Keyword=&no=11> [Online] (last visited on 4 December 2017)
5. Kim MJ, Park Q, Min HK, Kim HO. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:160
6. Fung MK, Eder A, Spitalnik SL, Westhoff CM; AABB. Technical manual. 19th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2017:161-205
7. Flip book of blood donation history questionnaire card. https://www.bloodinfo.net/file_util.do?action=download&display_filename=2017_flip_book.pdf&filepath=promotion_intro_data/2017_flip_book [Online] (last visited on 4 December 2017)
8. Murphy MF, Roberts DJ, Yazer MH. Practical transfusion medicine. 5th ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2017:168-75, 215-21
9. Japanese Red Cross Society. Blood services 2017. http://www.jrc.or.jp/english/pdf/Blood_Services_2017_web.pdf [Online] (last visited on 4 December 2017)
10. Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC). Guidelines for the blood transfusion services. <https://www.transfusionguidelines.org/red-book/chapter-9-microbiology-tests-for-donors-and-donations-general-specifications-for-laboratory-test-procedures/9-5-recommended-standards-for-the-reduction-of-bacterial-contamination-of-blood-components> [Online] (last visited on 4 December 2017)
11. Rajput MK. Automated triplex (HBV, HCV and HIV) NAT assay systems for blood screening in India. *J Clin Diagn Res* 2016;10:KE01-4
12. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014
13. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-73
14. Kang JW, Youn KW, Huh K, Lim CS, Chun BC, Yeom JS, et al. Consideration of discontinuance of malaria antibody test for blood donor screening. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:38-44
15. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases surveillance yearbook, 2016. <https://is.cdc.go.kr/dstat/jsp/stat/fileDownUtil.jsp?downFile=2016> [Online] (last visited on 4 December 2017)
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 4 December 2017)
17. Oh DJ, Kang JW, Huh K, Cho D, Lim CS. Emerging infectious disease and safety of blood components. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:235-48
18. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Standard operating manual for blood center. 2nd ed. 2014. <http://cdc.go.kr/CDC/cms/cmsFileDownload.jsp?fid=51&cid=61016&fieldName=attach1&index=1> [Online] (last visited on 4 December 2017)
19. Korea Ministry of Government Legislation. Inspection provision of blood management work. <http://www.law.go.kr/admRulLsInfoP.do?admRulSeq=2100000072149> [Online] (last

- visited on 4 December 2017)
20. US Food and Drug Administration. Complete list of donor screening assays for infectious agents and HIV diagnostic assays. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/ucm080466.htm> [Online] (last visited on 4 December 2017)
21. Procleix Ultrio Assay package insert. For in vitro diagnostic use. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM335285.pdf> [Online] (last visited on 4 December 2017)
22. Roche Molecular Systems. Cobas TaqScreen MPX Test package insert. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM176443.pdf> [Online] (last visited on 4 December 2017)
23. Procleix Ultrio Plus Assay package insert. For in vitro diagnostic use. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM092120.pdf> [Online] (last visited on 4 December 2017)
24. Roche Molecular Systems. Cobas TaqScreen MPX Test version 2.0 package insert. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM427750.pdf> [Online] (last visited on 4 December 2017)
25. Korean Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: PanMun Education, 2014:1198-9
26. US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: bacterial risk control strategies for blood collection establishments and transfusion services to enhance the safety and availability of platelets for transfusion. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm425952.pdf> [Online] (last visited on 4 December 2017)
27. Kim S. Development of blood culture and quality improvement. *Ann Clin Microbiol* 2013;16:153-61
28. Verax Biomedical. Platelet PGD test product insert. http://veraxbiomedical.com/pdf/CE_Platelet%20PGD%20Test.pdf [Online] (last visited on 4 December 2017)
29. National Law Information Center. Specifications and analytical procedures of biological products. <http://www.law.go.kr/%ED%96%89%EC%A0%95%EA%B7%9C%EC%B9%99/%EC%83%9D%EB%AC%BC%ED%95%99%EC%A0%81%EC%A0%9C%EC%A0%9C%EA%B8%B0%EC%A4%80%EB%B0%8F%EC%8B%9C%ED%97%98%EB%B0%A9%EB%B2%95> [Online] (last visited on 4 December 2017)
30. INTERCEPT Blood System for Platelets package insert. https://intercept-usa.com/images/resources/Package_Inserts/INTERCEPT_Blood_System_SV_Platelets_Package_Insert_v3.1-15MAR2016.pdf [Online] (last visited on 4 December 2017)
31. TERUMOBCT. The mirasol PRT system. <https://www.terumobct.com/mirasol> [Online] (last visited on 4 December 2017)
32. Macopharma. THERAFLEX UV-Platelets. <http://blood-safety.macopharma.com/category/products/theraflex-uv-platelets-products/> [Online] (last visited on 4 December 2017)
33. Kwon SY. Pathogen reduction for platelets. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:1-11