국내 혈액원 수혈전파성감염 선별을 위한 진단면역학적 검사의 질관리

정유나 · 윤승규 ·곽정숙 · 조윤정

고려대학교병원 진단검사의학과

Quality Assurance of Diagnostic Immunologic Tests for Screening of Transfusion-Transmissible Infections at Korean Blood Centers

Yoo Na Chung, Seung Gyu Yun, Jung Suk Kwag, Yunjung Cho

Department of Laboratory Medicine, Korea University Hospital, Seoul, Korea

The Korean government previously established a national blood policy and national blood system based on basic and essential legislation. This achievement was the result of collaborative efforts between the Korean Centers for Disease Control and Prevention, the Korean Society of Blood Transfusion, the Korean Society for Laboratory Medicine, the Laboratory Medicine Foundation, and/or the Korean Association of External Quality Assessment Service. To ensure a safe and effective transfusion, a comprehensive quality assurance (QA) system to assess every process from donor selection to transfusion is mandatory. From a blood safety perspective, selection of appropriate donor blood screening tests for transfusion-transmissible infections (TTI) and the QA program is of great importance. In this article, we review legislation regarding the national blood policy and national blood system as well as the selection logic regarding diagnostic immunologic tests for TTI and quality assurance efforts for TTI of each blood center. (Korean J Blood Transfus 2017;28:225-237)

Key words: Quality assurance, Quality control, Diagnostic immunology, Transmission-transmitted infections, Blood center

서론

헌혈자 선정부터 수혈되기까지 모든 과정에 적용되는 질관리의 필요성이나 중요성은 수혈자 및 헌혈자 개인에게 미치는 영향도 크고 한 국가

보건의료시스템이 제대로 수립되고 운용되고 있는지의 관점에서도 그 파급효과가 지대하다. 우리나라에서는 수혈이나 혈액제제의 제조에 필요한 혈액을 채혈·검사·제조·보존·공급 또는 품질관리하는 업무(혈액관리업무)를 수행하기 위

Received on December 5, 2017. Revised on December 14, 2017. Accepted on December 15, 2017

Correspondence to: Yunjung Cho

Department of Laboratory Medicine, Korea University Hospital, 73 Incheon-ro, Seoul 02841, Korea

Tel: 82-2-920-5612, Fax: 82-2-920-5538, E-mail: eqcho1ku@korea.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6942-8385>

© 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

해서는 혈액관리법에 따라 보건복지부장관의 허가를 얻어 혈액원을 개설할 수 있도록 하고 있다[1].

국내에는 대한적십자사조직법에 따른 대한적십자사혈액원 및 의료법에 의한 의료기관혈액원 중 한마음혈액원과 중앙대학교병원혈액원 세 곳이 공급혈액원 기능을 담당하고 있으며 2017년 3월 현재 63개 의료기관혈액원은 기관 자체적인 혈액수급목적으로 운용되고 있다.

혈액원에서는 헌혈혈액을 대상으로 각종 감염성 질환에 대한 검사를 시행하여 헌혈로 인해 전파될 수 있는 감염원을 배제하여야 하고 또한 채혈 후 혈액을 의료기관으로 출고하기 이전까지 혈액 제제를 보관하는 동안에 발견할 수 있는 이상여부를 확인해야 한다. 문진 및 기본적인 혈액학적 선별검사로 일차적으로 헌혈부적격자를 배제한 이후에 얻어진 헌혈혈액의 안전성을 최대한 보장하기 위해 몇 가지 수혈전파성감염(Transfusion transmissible infection, TTI)에 대한 선별검사를 시행하도록 혈액관리법 시행규칙에 정해져 있다[2]. 혈액원에서 수행하는 검사에 대한 질관리원칙은 일반적인 검사실 검사와 동일할 것으로 예상되나 헌혈혈액을 타인에게 공급해야 하는 관점에서 보다 더 중점적으로 검토해야 하는 부분이 있는지 또는 일반 검사실과 차별화되는 점은 없는지 알아볼 필요가 있다. 따라서, 본 종설에서는 국내 헌혈혈액의 안전성 확보를 위한 수혈전파성감염에 대한 검사 중 진단면역학적 검사의 종류, 그에 대한 질관리원칙과 지침 및 그 한계점 등에 대하여 살펴보고 정책적인 변화가 필요한 부분이 있는지 고찰해보고자 한다.

본 론

1. 혈액관리 관련법규 및 소관부처

세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 안전한 혈액제제 공급 및 유용한 사용을 위한 국가보건정책과 보건조직을 구성하는 것을 각 나라 정부의 책무로 명시하고 있다[3]. 우리나라에서는 혈액관리법(법률 제14322호, 2016.12.2), 혈액관리법 시행령(대통령령 제27299호, 2016.6.30) 및 혈액관리법 시행규칙(보건복지부령 제489호, 2017.3.27)을 통하여 이러한 책무를 수행하고 있다[1,2]. 실질적으로 혈액관리법에 의해 허가 받은 혈액원이 혈액관리업무를 시행할 때 적정한 혈액관리 및 혈액제제의 품질향상, 혈액의 안전성 향상에 기여할 수 있도록 혈액관리업무 절차 및 품질관리 등에 관한 사항을 혈액관리업무 표준업무규정(보건복지부고시 제2012-145호, 2012.11.2)으로 정하고 있으며, 질병관리본부에서는 현장에서 혈액원 담당자가 업무를 효과적으로 수행할 수 있도록 「혈액원 표준업무안내서」를 발간하여 현재 제2차 개정판(2014년 12월)에 이르고 있다[4]. 식품의약품안전처에서는 생물학적제제 기준 및 시험방법(식품의약품안전처고시 제2014-71호, 2014.2.12.)을 정하여 혈액제제의 성질, 상태, 품질 및 저장방법 등과 그 밖에 필요한 기준에 대한 세부 사항을 정하고 있다. 또한, 질병관리본부에서 혈액원을 심사평가하여 혈액제제의 안전성 보장과 효과 증대를 꾀할 수 있도록 혈액관리업무 심사평가규정(보건복지부고시 제2016-236호, 2016.12.15)을 제정하여 채혈·검사·제조·보존·공급 및 품질관리 등 모든 혈액관리업무를 정기적으로 심사평가하고 있다. 이러한 모든 법률은 국가법령정보센터(<http://www.law.go.kr/main.html>)에서 누구나 찾아볼 수 있도록 구축되어 있다. 이렇듯 우

리나라는 헌혈혈액의 채혈·검사·제조·보존·공급 및 품질관리에 이르기까지 과정의 혈액관리 업무가 잘 수행될 수 있는 법률체계를 구축하고 있다.

국내 질병관리본부 장기이식관리센터 혈액안전감시과에서는 헌혈혈액의 안전성을 보장하기 위한 각종 정책수립, 혈액원 심사평가, 혈액매개 감염병 관리, 수혈자 역추적조사 등 혈액안전 및 감시에 관련된 모든 실무를 담당하고 있다[5].

이와 같이 우리나라는 안전한 혈액체계의 공급 및 유용한 혈액제제 사용에 대한 법률체계 및 행정조직이 잘 구축되어 있다. 이렇게 구축된 체계 및 조직은 혈액사업의 질관리 측면에서 보았을 때 매우 높은 수준의 질관리가 가능하도록 하는 데 핵심적인 기반이 되고 있다.

2. 수혈전파성병원체의 선정 및 분류

2011년 질병관리본부 혈액안전감시과에서는 감염성병원체의 수혈감염위험도를 분류하여 책자로 발행하였다. 수혈감염가능성, 생물학적 위험도, 대중적 우려 등을 종합적으로 평가하여 미국 혈액은행협회에서 지정한 수혈전파성병원체와 국내법정감염병병원체 중 총 89종의 병원체를 선정하였다. 또한, 해당 병원체를 I군~IV군까지 4등급으로 구분하고 이 중 I군~III군 병원체 60종에 대한 역학적 임상적 특성, 수혈감염 가능성, 국내 수혈감염 사례, 헌혈자 배제 등에 대해 기술하여 혈액관리업무 실무에 참고가 되도록 하였다. 우리나라에서 수혈감염 발생사례가 보고된 적이 있거나 전 세계적으로 새로이 수혈감염가능성이 제기되고 있는 병원체로 수혈감염가능성과 위중도가 높아 적극적인 관리가 필요한 병원체(수혈감염위험I군)에 말라리아원충 속(*Plasmodium species*), 바베스열원충 속(*Babesia Species*), B형 간염 바이러스(Hepatitis B Virus, HBV), C형 간염

바이러스(Hepatitis C Virus, HCV), 인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV)가 분류되어 있다. 인체티(T)림프영양성 바이러스(Human T-Lymphotropic Virus, HTLV)는 수혈감염 발생빈도는 낮고 수혈감염 가능성 또는 위중도는 높지 않으나 대중의 우려 등 사회혼란 가능성을 배제할 수 없어 중등도의 관리가 필요한 병원체(수혈감염위험II군)로 분류하고 있다. 매독은 국내에서 수혈감염 발생사례가 보고된 적이 없고 전 세계적으로도 수혈감염 발생빈도가 매우 낮은 병원체로 사회적 혼란가능성도 낮다고 판단하여 기본적인 관리가 필요한 병원체(수혈감염위험III군)로 분류되고 있다. 상기 병원체 선별검사 양성인 경우는 모두 혈액폐기 및 수혈자조사 시행을 권고하고 있으나 역추적조사는 HIV, HCV, HBV(필요시)에 대해서만 권고하고 있다[6].

대한적십자사혈액원과 한마음혈액원에서는 상기 수혈감염위험I군 중 바베스열원충 속을 제외한 모든 병원체, II군 중 HTLV, III군 중 매독에 대한 선별검사를 직접 시행하고 있다. 다만, 말라리아 선별검사는 특정지역에서 헌혈된 혈액에 한정하여 시행하고 있다.

혈액원 표준업무안내서에 따르면 매독검사결과를 제외한 다른 선별검사 양성으로 판정된 경우를 일시헌혈유보군으로 분류하고 HIV, HTLV, 크로이츠펔트야콥병 이 세 가지 질환을 영구헌혈유보군으로 분류하고 있다. 혈액관리법시행규칙 별표1의 2에는 ‘치료 종료 후 1년이 경과하지 아니한 매독병력자’를 채혈금지대상자로 정하고 있어 이 두 가지 문구를 종합하면 매독검사 양성인 경우도 실질적으로는 일시헌혈유보군과 동일하게 처리되고 있는 것으로 판단된다.

국내와는 다르게 WHO에서는 과거 및 현재 매독진단을 받은 사람을 영구헌혈유보군으로 정하고 있다[7]. 국내 2015년부터 2017년 인구 10만명

당 매독(1기, 2기 및 선천성 합계) 발생률은 1.95~3.66명으로 그 빈도가 낮지 않다[8]. 헌혈자 문진 내용 중 성병 관련 항목에는 응답자의 약 25%만이 솔직하게 답변한다는 연구도 있고, HIV와 매독이 비슷한 성적 행동특성(unprotected sex)을 보이며 신규 매독감염자의 18~20%에서 HIV항체 양성이었다고, HIV감염된 남성의 34.7%에서 한 번 이상의 매독에 감염되었던 경험이 있다는 연구도 있으므로 매독감염자도 HIV감염자처럼 영구헌혈 유보군으로 분류하는 것이 혈액의 안전성 확보차원에서 판단하였을 때 보다 더 합리적이다[8-12].

3. 수혈전파성감염에 대한 진단면역학적 선별검사

혈액의 안전성 확보를 위한 수혈전파성감염 선별검사를 수행하기 위해서는 첫째, 어느 감염을 대상으로 할 것인가를 결정하고 둘째, 결정된 대상 감염여부를 판단하기 위한 표지자를 무엇으로 할 것인가를 정하며 셋째, 결정된 표지자의 선별검사의 헌혈혈액 적합성 기준으로 어떤 지표 및 지표값으로 설정할 것인지에 대한 결정이 중요하다. 따라서, 일반 검사실의 질관리가 검사 자체의 정밀도와 정확도에 중점을 두는 것이라면 헌혈혈액 선별검사 질관리에서 가장 중요한 부분은 바로 검사기기 및 시약선택에 있다고 하겠다.

혈액관리법시행규칙 제2조 관련 별표1에 부적격혈액의 범위 및 혈액, 혈액제제의 적격여부 판정기준을 정하고 있는데 그 중 HBsAg검사, anti-HCV검사, anti-HIV검사, anti-HTLV-I/II검사가 각각 비형간염검사, 췌간염검사, 후천성면역결핍증검사 및 인체티림프영양성바이러스검사의 면역학적 선별검사에 해당한다. 이렇듯 감염표지자(target)가 명확하게 제시된 상기 네 종류 수혈전파성감염 선별검사와는 달리 매독검사는 표지자에 대한 정확한 언급이 없다[2]. WHO의 헌혈

자선별 지침서 및 수혈전파성감염 선별검사지침에 의하면 매독검사는 트레포네마 매독검사로 하도록 권고하고 있다. 이는 민감도와 특이도가 낮다는 비트레포네마 매독검사의 특성과 한 번 감염되면 치료여부와 관계없이 평생 양성으로 나타나는 트레포테마 매독검사의 특성을 감안한 것으로 판단된다[7,13-15]. 매독환자 진료시 치료효과 판정목적으로는 치료에 따라 음전되는 비트레포네마 매독검사가 유용한 점이 있으나 헌혈혈액의 안전성을 보장하기 위한 선별검사로서는 민감도 및 특이도가 높은 트레포네마 매독검사를 시행하는 것이 보다 합리적이다.

대한적십자사혈액원과 한마음혈액원에서는 트레포네마 매독검사를 시행하고 있으나 다른 의료기관혈액원에서 매독 선별검사를 어떤 표지자에 대한 검사법으로 시행하는 지에 대한 자료는 찾을 수 없었다.

대한적십자사혈액원과 한마음혈액원에서는 대한적십자사 혈액관리본부의 ‘말라리아관련 헌혈제한지역 채혈 및 공급관리지침’에 따라 2001년부터 말라리아감염증에 대한 선별검사로 말라리아 항체검사를 서울, 경기, 강원, 인천에서 채혈된 혈액에 한하여 직접 시행하고 있다. 기타 의료기관 혈액원에서 헌혈혈액 선별검사로 어떤 말라리아 검사를 시행하고 있는지에 대한 자료는 찾을 수 없었다. WHO의 수혈전파성감염 선별검사지침에서도 말라리아원충 검출용 후층도말(thick blood smear)나 말라리아항원검출용 효소면역측정법(Enzyme immunoassay, EIA) 검사법을 말라리아유행지역에 권고하고 있고, 비유행성지역에서는 말라리아항체검사를 추천하고 있다[15].

3년간 말라리아 연간발생율은 10만명당 1.01~1.36로 낮아졌다[8]. 말라리아가 다시 호발하기 전까지는 말라리아 항체검사를 중단하자는 연구 보고가 있는데 그 이유는 다음과 같다. 말라리아

항체검사의 민감도 및 특이도가 낮다는 점, 항체 검사 양성인 250,143단위 중에서 진성 말라리아로 판정된 예가 한 예도 없었다는 점, 비용효과 측면에서 비효율적이라는 점, 일부 지역 헌혈혈액만 대상으로 시행되며 문진으로 이미 상당수가 헌혈로부터 배제되고 있다는 점, 그리고 질병관리본부로부터 말라리아 진단자의 정보를 공유 받아 3년 동안 헌혈을 받을 수 없는 체계가 구축되어 효과적으로 운용되고 있다는 점 등이다[16].

4. 헌혈혈액 선별검사용 진단면역학적 시약 선정기준

국내 5종류의 수혈전파성감염 선별검사의 헌혈혈액 적합성 판단기준으로 어떤 지표를 선정하고 얼마의 지표값을 설정할 것인지에 대한 직접적인 언급은 찾을 수 없었고 다만, 혈액관리법 시행규칙 제2조 관련된 별표1에 ‘부적격혈액의 범위 및 혈액, 혈액제제의 적격여부 판정기준’ 하단

에 별 표시로 ‘HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-HTLV-I/II 검사방법은 효소면역측정법(EIA) 또는 이와 동등이상의 감도를 가진 시험방법에 의하여야 함’으로 명시되어 있을 뿐이다. EIA라는 검사방법이 일정한 민감도를 보장하지 못하고 모든 시약은 제조회사별, 만들어진 lot별로 민감도가 동일하다고 할 수 없기 때문에 적합성을 판단하는 지표로 합당하다고 할 수는 없겠다.

WHO에서는 선별검사별로 적합성 판단지표를 정하여 권고하고 있는데, HBsAg in vitro diagnostics (IVDs) 검사의 경우 EIA 방법에는 민감도, 특이도, 검출한계(limit of detection, LOD)를, 신속 검사법(rapid diagnostic test, RDT)에는 이 판단지표에 판독자별 변이도, 판정불가률을 추가적으로 제시하였다. 두 검사법 모두 LoD는 0.13 IU/mL 이하, 특이도는 98% 이상, 민감도는 100%를 요구하고 있다. Anti-HIV검사와 anti-HCV 검사에도 각각 적합성 판단지표 및 지표값을 권고하고 있

Table 1. Summary of WHO performance acceptance criteria of HIV, anti-HCV, and HBsAg *in vitro* diagnostic Tests

Analyte	Enzyme immunoassays	Simple/rapid assays
Anti-HIV-1/2 and/or HIV-1 p24 Ag	Sensitivity 100% Specificity ≥98%	Sensitivity ≥99% Specificity ≥98% Inter-reader variability ≤5% Invalid rate ≤5%
Anti-HCV	Sensitivity 100% Specificity ≥98%	Sensitivity ≥98% Specificity ≥97% Inter-reader variability ≤5% Invalid rate ≤5%
HBsAg	Sensitivity 100% Specificity ≥98% LoD ≤0.13 IU/mL	Sensitivity ≥100% Specificity ≥98% LoD ≤0.13 IU/mL Inter-reader variability ≤5% Invalid rate ≤5%

Modified from references [17] and [18].

Abbreviation: LoD, limit of detection.

다(Table 1)[17,18]. 또한, 작은 검사실이나 외진 곳에 위치한 검사실 및 응급상황에서는 헌혈혈액 선별검사 판정기준을 통과한 RDT사용을 권고하고 있다[15]. 그러나, 국내에서는 4등급판정을 받은 HIV, HBV, HCV, HTLV 검출 RDT시약이 없으므로 현실적으로 논외의 사항이다.

국내에서는 의료기기품목 및 품목별 등급에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 제2017-6호, 2017.1.24)을 정하고 있는데 HBV, HCV, HIV, HTLV 검사시약은 4등급으로, 말라리아와 매독 검사시약은 3등급으로 분류되어 있다. 의료기기법시행규칙이나 고시에는 구체적인 품목과 등급지정을 위한 절차에 대한 내용은 있으나 등급을 분류하는 원칙(rule or rationale)에 대한 언급이 없고 다만, Lim 등[19]의 연구에 4등급으로 분류하는 원칙이 다음과 같이 기술되어 있다. 첫째, ABO, Rh(D) 혈액형 판정용 시약 둘째, 치명적인 위험이나 감염능이 높은 HIV, HBV, HCV, HTLV에 대한 헌혈, 장기 공여자 및 환자의 선별, 진단 및 확인용 검사 셋째, 고위험병원체 법정감염병 진단용 검사이다. 이는 4등급제를 택하고 있는 호주, 캐나다, 유럽연합 및 Global Harmonization Task Force (GHTF)의 4등급 지정 원칙과 거의 비슷하다. 네 개의 지침에서 4등급 지정을 위한 원칙으로 공통적인 내용은 다음과 같다. ‘수혈이나 이식의 목적으로 사용하기에 적절한가’여부를 판단하기 위한 목적으로, 혈액, 혈액제제, 혈장분획제제(blood derivatives), 조직이나 장기에 TTI의 존재 여부 또는 노출여부를 검출하는 시약을 4등급으로 정하고 있다. 즉, 4등급 선정의 제 1원칙은 ‘이식이나 수혈을 위하여 공여자를 선별하는 검사’로 정하고 있고 그 검사가 선별검사, 확인검사, 보조검사 종류에 관계없이 모두 4등급으로 정하고 있다. 실질적으로도 매독과 말라리아 검사를 진단목적이 아닌 헌혈혈액 선별검사 목적으로 사

용하고자 하는 경우에는 4등급시약으로 분류한다고 명시하고 있다[20-23]. 이러한 국제적인 기준과 임 등의 연구를 종합해 본다면 사용하고자 하는 검사시약의 목적에 따라 말라리아나 매독 검사 시약은 진단이나 치료 추적조사의 목적이면 3등급으로, 헌혈혈액 선별검사 목적이라면 4등급으로 수정이 필요하겠다. 또한, 고시 내용에 등급을 정하는 원칙을 명확히 기술하여 현장의 혼돈을 방지할 필요가 있겠다.

WHO에서 여러 기기 및 시약업체로부터 시약을 무상으로 기증받아 그 성능을 분석하여 연속적으로 발간하는데 anti-HIV와 HBsAg시약별 임상적 민감도 및 특이도, 음전검체에 대한 민감도, 검사자간 변이 등 검사 특성에 대한 성능평가자료가 자세히 기술되어 있어 선별검사시약을 선정하고자 할 때 참고자료로 사용할 수 있다[24-26].

시약별 등급은 구분하였으나 3등급과 4등급을 구분할 수 있는 지표가 명확하지 않은 국내에서는 국내외 개별연구자들의 시약 간 비교평가자료를 참고하면 도움이 될 수 있겠다[27-29].

5. 혈액원 혈액공급현황 및 수혈전파성감염 선별검사 질관리

2014년부터 2017년 10월까지 공급된 혈액제제의 연평균 총수는 대한적십자사혈액원 4,063,308개, 한마음혈액원 343,169개로 전자가 약 92.2%를 차지하고 있다[30]. 이렇듯 국내 헌혈혈액의 대부분을 공급하는 대한적십자사혈액원에서는 혈액관리업무 표준업무규정(보건복지부고시 제2012-145호, 2012.11.2.) 제18조1에 정한대로 혈액검사에 사용되는 시약 및 장비 선정을 위한 절차와 평가기준을 갖추고, 외부전문가가 포함된 심의기구의 심의를 거쳐 혈액검사에 필요한 시약 및 장비를 선정하도록 규정하여 모든 과정에 철저한 질관리가 이루어지도록 규정하고 있고 물품 및 시약의 직

품의약품안전청의 허가 또는 신고 여부 등을 확인하도록 하고 있다. 또한, 대한적십자사 혈액관리본부에서 제정한 ‘혈액원 및 혈액검사센터 기준업무서’ 및 검사실신임위원회에서 정한 심사점검표를 참고하여 표준업무절차서를 구축하여 질관리를 수행하고 있어서 수혈전파성감염 선별검사를 위한 표지자의 선택 등의 혈액관리업무가 국제적인 기준에 부합되고 있다.

또한, 대한적십자사혈액원에서는 지속적인 연구활동을 통하여 혈액의 안전성을 극대화시키고 최대한 효율적인 혈액사용을 위한 비용효과분석도 시행하고 있다. 대한적십자사 혈액정보관리시스템(Blood Information Management System, BIMS)에 저장된 HTLV 선별 및 확인검사결과를 분석하

여 anti-HTLV 선별검사 양성혈액에 대한 확인검사로 웨스턴블롯(WB)만 시행할 것을 제안하거나, BIMS 자료 중 anti-HCV 및 anti-HIV 선별검사에서 양성으로 판정되어 헌혈이 일시유보된 혈액을 대상으로 한 NAT, RIBA, WB 결과를 분석하여 헌혈보류 해제검사로서의 면역블롯검사의 타당성을 검토하여 헌혈보류 해제검사에서 면역블롯검사를 생략하여야 함을 보고 하는 등 기존의 체계보다 진일보한 체계를 구축하기 위한 지속적인 연구를 통하여 혈액사업 전반에 걸친 지속적인 질관리를 수행하고 있다[31,32].

질병관리본부 장기이식관리센터 혈액안전감시과 자료에 의하면 2017년 3월 현재 의료기관혈액원 62기관 중 헌혈증을 교부한 혈액원 수가

Table 2. Changes in number of hospital-blood centers according to blood-donation-certificate-issued donations/year during the period of 2009 to 2016*

Number of Donations/year	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
≤ 120	32	32	33	27	20	19	18	16
121 ~ 685	12	10	8	7	5	5	5	8
> 1,000	2	1	1	1	1	1	1	1
Subtotal	46	43	42	35	26	25	24	25

*Modified from the information obtained from the division of human blood safety surveillance, center for Korean network for organ sharing, Korean Centers for Disease Control and Prevention.

Table 3. Statistical parameters of blood-donation-certificate-issued donations at hospital-blood centers during the period of 2009 to 2016*

Parameters	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mode	5	6	1	1	3	12	5	37
Median [†]	29	33	24	26	25	49	43	37
Maximum [‡]	648	567	543	632	685	550	428	534

*Modified from the information obtained from the division of human blood safety surveillance, center for Korean network for organ sharing, Korean Centers for Disease Control and Prevention; [†]Median number of donations; [‡]Maximum number of donations excluding more than 1,000 donations in the year.

2009년 46개 기관에서 2013년부터 26개 기관으로 급격히 줄어 2016년에는 25개 기관이 운영되고 있다. 대부분 월 30회 이하의 헌혈을 받고 있고 월 10회 이하의 헌혈을 받고 있는 기관이 8년 평균 74%에 달한다(Tables 2, 3). 이러한 혈액원에서 헌혈혈액에서 TTI를 선별하기 위한 목적의 검사와 일반 검사실에서 진단목적으로 사용하는 검사 방법이나 종류를 별도로 선정하고 관리한다는 것은 현실적으로 어려운 일이다.

대한적십자사혈액원은 대량 헌혈 및 공급을 수행하여야 하는 기관이므로 평소에 완벽한 질관리를 한다 하더라도 검사 자체가 갖는 민감도와 특이도 및 각 질환의 유병율에 의한 위음성 및 위양성 결과가 나올 가능성이 있다. 반면, 혈액관리업무 표준업무규정 제 18조 1의 규제를 받지 않는 의료기관혈액원의 경우는 헌혈혈액 선별검사를 위한 별도의 검사 시스템을 갖추는 정도의 많은 헌혈이 이루어지고 있지 않음에 따라 일반검사실에서 시행하는 검사를 그대로 헌혈혈액 선별검사로 사용하고 있다. 따라서, 이러한 혈액원에서도 TTI 선별검사에 대한 질관리를 보다 더 적절하게 수행할 수 있으려면, 국가차원에서 헌혈혈액 TTI선별검사용 검사시약 등급에 대해 보다 명확한 원칙을 수립하고 각 선별검사에 적합한 표지자를 무엇으로 할 것인가에 대한 지침서를 구축하는 것이 먼저 선행되어야 하겠다.

1) 헌혈혈액 수혈전파성감염 선별검사의 외부 정도관리

헌혈혈액 검사의 외부정도관리는 ‘질병관리본부장이 인정하는 전문기관 및 한국연구재단에 등록된 전문학회가 운영하는 외부정도관리프로그램에 참여하여 정도관리를 시행하는 것’으로 혈액관리업무 표준업무규정에 정의하고 있다. 헌혈혈액 선별검사항목은 내부정도관리 및 연 1회 이상 외부정도관리프로그램에 참여하여야 하며 동

프로그램에 참여하지 않는 항목은 검사실간 비교 등을 통하여 정도관리를 실시하도록 명시하고 있다.

헌혈혈액 수혈전파성감염 선별검사의 외부정도관리는 2016년까지는 대한진단검사의학회 정도관리분과(이하 분과), 대한임상검사정도관리협회(이하 협회), 질병관리본부 혈액안전사업단 등 여러 기관에서 일부 중복되어 시행하여 왔다. 2017년부터는 분과에서 시행해오던 외부정도관리사업이 협회에서 시행하는 신빙도 조사사업으로 통합되었다. 이는 혈액관리업무 표준업무규정에 정한 외부정도관리기관 선정기준에도 합당하며 의료기관혈액원 입장에서도 중복이 없어짐으로써 편리한 점이 있다. 특히, 최근 개선된 협회 신빙도조사사업 전산시스템2.0에는 각 기기 및 시약별 외부정도관리결과를 볼 수 있어서 ‘시판 후 임상시험’에 준하는 자료를 얻을 수 있어 기기 및 시약 선정에도 좋은 참고자료로 활용될 수 있다. 2017년 현재 협회에서는 HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 및 anti-HTLV-I/II, 트레포네마 매독검사의 숙련도 평가를 모두 진행하고 있다[33]. 그러나, 협회에서는 말라리아항체검사 신빙도 조사를 시행하지 않기 때문에 다른 검사기관과 별도의 개별적 비교방식으로 정도관리를 시행해야 한다.

질병관리본부에서는 혈액안전사업단을 통하여 HBsAg, anti-HCV 및 HCV Reversed Immunoblot Assay (RIBA)를 대상으로 헌혈혈액 선별검사 외부숙련도 시험평가를 별도로 수행하고 있다. 그러나, HCV RIBA 검사는 헌혈혈액 선별검사에 해당되지 않고 헌혈유보 해제검사의 한 항목으로 사용되고 있는 검사로서 2017년 현재 그 필요성이 없다는 연구보고도 있고, 다른 두 가지 검사도 현재 협회를 통하여 수행하고 있는 항목이어서 ‘여러 개 저농도 정도관리물질로 외부숙련도 평가를 시행하는 혈액안전사업단의 장점’을 협회 신빙도조사사업에 적용하여 통합한다면 외부정

도관리를 받아야 하는 의료기관혈액원 입장에서 중복을 피할 수 있게 되어 보다 편리하게 외부 정도관리를 수행할 수 있겠다.

2) 헌혈혈액 수혈전파성감염 선별검사의 내부 정도관리

혈액관리업무 심사평가규정에서 정한 심사평가표 및 진단검사의학재단(<http://lmf.or.kr/>)에서 제공하는 우수검사실 신입인증 심사점검표를 참조하여 내부정도관리 문서와 표준업무지침서를 체계적으로 구축하는 것이 가장 쉽게 주요 사항을 모두 포함할 수 있는 기본적인 접근방법이다.

수혈전파성감염 선별검사는 모두 정성검사이다. 따라서, 정량검사에서처럼 정도관리물질의 측정값이 시일이 흐름에 따라 증가 혹은 감소하는 등의 변화하는 양상을 직접 눈으로 확인할 수 없고 단지 양성, 음성 혹은 반응, 비반응으로만 결과가 나오기 때문에 검사자의 입장에서 정성검사 내부정도관리는 정량검사의 정도관리만큼 수행하기가 쉽지가 않다.

정도관리 일반적인 원칙이라고 할 수 있는 검사수행업무 자체를 위한 표준업무절차를 정한 문서를 구비하고 인력, 공간, 각종 장비 및 기구를 주기적으로 점검하며 시약의 보관, 라벨 및 유효기간 등에 대한 기록을 철저히 해야한다. 임상 의사에게 보여줄 수 있는 ‘특정 수치의 증감’이 아니라 측정하고자 하는 물질의 존재 유무를 제공하는 것이므로 임상 의사와의 의사소통이 상대적으로 더 중요하다[34].

매 검사 때마다 음성, 양성 및 약양성(세 종류로 결과를 판독하는 경우) 정도관리검체를 각각 한 개 이상씩 사용하여 검사가 제대로 이루어지고 있는 지 확인하여야 한다. 정도관리검체 결과가 예상값과 다르게 나온다면 결과를 보고하기 전에 기기 유지관리, 시약관리, 검사자 관리 등 모든 과정상의 에러 요인을 찾아야 하고 해당 검

사는 모두 재검을 해야한다. 시약에서 제공하는 정도관리검체를 사용하거나 일정기간 검사실에서 잔여검체로 모아 놓은 혼주혈청 또는 혈장(pooled serum or plasma, PS)을 정도관리검체로 사용할 수 도 있는데 이때는 일정량씩 분주하여 냉동보관하고 반드시 제조일과 예상폐기일을 기록해야 한다[35].

Bio-Rad사에서 판매되는 QCAS HIV/Hepatitis program 및 QCAS Syphilis program의 PS 정도관리검체는 검사하고자 하는 검체기질과 물리적 화학적으로 동일하도록 제조하기 때문에 기질효과(matrix effect)로 인한 간섭요소를 줄일 수 있는 장점이 있다[36].

음성 및 양성 정도관리검체는 매일 검사를 수행하는 기관에서는 적어도 24시간에 한 번씩 검사를 수행하여야 한다. 각각의 cut-off (C/O)값이나 optical density (OD)를 검사 때마다 기록하여 각 검사 키트 제조사에서 제시한 범주 안에 포함되는 지를 확인하고 그 범주를 벗어나는 경우는 상기한 내용을 모두 점검해야한다. 검사실에 따라서는 일정기간 동안의 정도관리물질 결과의 평균 및 표준편차를 구하여 자체허용범위를 설정하고 정량검사의 정도관리에 준하여 Levey-Jennings Control Chart와 Westgard multi-rule을 적용하기도 한다. 이는 시일의 흐름에 따른 기기 및 시약의 변동여부를 검출하는데 도움이 될 수도 있고 검사자에게 심리적 안정을 주는 데 도움이 될 수는 있겠으나 참고문헌에 근거한 방법은 아니다.

6. 대한적십자사혈액원의 협조

의료기관혈액원에서 헌혈된 혈액의 NAT검사 및 anti-HTLV-I/II 검사를 의료기관혈액원의 의뢰를 받아 대한적십자사혈액원에서 수행하고 있다.

검사실에서 헌혈과 무관하게 HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, 트레포네마 매독검사, 말라리아항체검

사를 평소 정도관리에 문제가 되지 않을 정도의 적절한 수량의 검사를 시행하는 기관이 아니면서 월 10건 이하의 헌혈을 받는 의료기관혈액원의 경우는 상기 선별검사를 직접 수행하기 보다는 NAT검사와 anti-HTLV-I/II검사처럼 대한적십자사혈액원에 의뢰하여 수행하는 것이 헌혈혈액의 안전성 확보라는 측면에서 더 바람직할 수도 있겠다.

7. 수혈전파성감염 선별검사의 한계

대한적십자사 2016년도 혈액사업통계연보에 따르면 전체 헌혈지원 3,120,983건 중 2.7%인 84,445건이 헌혈경력 및 검사 부적격으로 판정을 받았고 HBV확인검사에서 142건이 양성으로 판정되어 헌혈 부적격 판정을 받았다[30]. 이렇게 부적격 혈액을 배제한다 하더라도 수혈전파성감염을 완전히 예방할 수는 없다. Kwon 등[37]의 연구에 의하면 2006년부터 2014년까지 수혈자에 의해 제기된 수혈이상반응 199예 중 193예가 수혈전파성감염 관련으로 보고되었고, 그 중 C형간염이 가장 흔하여 135예(67.8%), 그 다음으로 B형간염 27예(13.6%), 후천성면역결핍증 13예(6.5%), 매독 9예(4.5%), 말라리아 4예(2.0%), 기타 세균성 감염 3예(1.5%), 인체티림프영양성바이러스 감염 1예(0.5%), 쯤쯤가무시병 1예(0.5%)의 순이었다. 질병관리본부 혈액안전감시과의 수혈자 역추적조사 결과, 비록 61예(30.7%)는 조사를 수행하지 못했으나, 총 9예(4.5%)의 수혈전파성감염을 확인할 수 있었고 이 중 C형간염 3예, 말라리아 감염 3예, B형간염 1예, 황색포도상구균 감염 2예였다. 4예의 감염 모두 윈도우 시기에 해당하는 헌혈자였고 말라리아 감염 3예는 비유행지역에서 헌혈된 혈액으로 말라리아항체검사가 시행되지 않았던 헌혈혈액에 의한 감염이었다[37].

이렇듯 국가적인 법과 규정, 지침 등으로 전체

적인 헌혈혈액사업 시스템을 구축하고 내부 외부 정도관리를 성실하게 수행한다 하더라도 감염원이 인체에 침입한 이후에 각종 검사방법으로도 감염원이나 그에 대한 항체를 검출하지 못하는 윈도우 시기가 존재하고 선별검사 자체가 가지는 민감도의 문제 및 말라리아항체검사의 경우 선택적으로 적용하는 등의 문제로 인해 수혈전파성감염 가능성을 완전히 배제할 수는 없으므로 수혈은 항상 수혈전파성감염의 위험성이 내재되어 있다고 볼 수 있다.

8. 정책적 제언

질병관리본부에서 WHO처럼 헌혈혈액 선별검사별 적정성을 평가하는 지표 및 지표값을 설정하고 각 시약의 성능을 주기적으로 분석하여 그 결과를 발간한다면 국내 혈액원 정도관리 향상에 더욱 큰 도움이 될 수 있겠다.

또한, 질병관리본부에서 전국 개별 의료기관혈액원에서 자체적으로 검사하는 수혈전파성감염 선별검사의 종목, 각 검사 표지자의 종류, 사용시약의 등급 및 종류(EIA 혹은 RDT)과 대한적십자사혈액원에 의뢰하는 검사항목 등에 관한 실태조사를 하여 TTI 선별검사 선정과 관련하여 더 개선할 여지가 있는 지 평가가 필요하겠다.

식품의약품안전처에서 고시한 의료기기품목 및 품목별 등급분류 고시에 각 ‘등급 분류의 원칙’을 추가하여 보완하고 분류된 각 등급을 실질적으로 구분할 수 있는 지표, 예를 들어 각 검사시약을 해당 등급으로 분류하기 위해 갖추어야 할 지표, 예를 들어 최소한의 민감도, 특이도 및 LoD 수치 등에 대한 보완작업이 추가될 필요가 있겠다.

결론

우리나라 정부는 국민건강향상을 위하여 안전한 혈액공급과 유용한 혈액제제 사용을 도모할 수 있도록 각종 법, 규정, 지침 등을 구축하고 혈액사업을 직접 수행하는 혈액원을 개설하도록 제반 기초적인 틀을 만들어왔다. 또한, 보건복지부 산하 질병관리본부 혈액안전감시과에서는 동 사업이 원활하게 유지될 수 있도록 각종 통계 산출, 평가관리 및 감시체계를 구축하여 왔다. 민간기관에서는 혈액사업의 안전성과 품질적합성 유지를 위해 보건복지부와 긴밀한 협조를 유지하면서 질관리(quality assurance)사업을 수행하고 있는데 재단법인 진단검사의학재단에서는 우수검사실 인증심사를, 대한임상검사정도관리협회에서는 신빙도조사사업을 수행하고 있다. 또한, 대한수혈학회는 질병관리본부와 함께 매년 개최하는 대한수혈학회·질병관리본부 공동심포지엄을 통해 지속적인 수혈의학 연구를 통한 헌혈혈액의 안전성과 품질유지에 가장 핵심적인 과학적 근거를 제시하여 왔고 혈액안전관리 및 품질개선을 위한 정책을 주도적으로 제안하여 왔다.

이러한 민관의 노력은 궁극적으로 실제 혈액사업이 수행되는 공급혈액원이나 의료기관혈액원의 질관리노력에 의해 결실이 맺어지게 되므로 각 혈액원에서는 질관리를 위한 체계, 즉, 표준업무지침서 작성 및 문서체계를 구축하고 내부정도관리 유지와 더불어 외부 정도관리사업에 적극 참여하여 국민건강을 향상시키는 주체로서의 소임을 충실히 하여야 할 것이다.

요약

우리나라 정부는 기본적이고 핵심적인 혈액관련 입법과 더불어 국가적인 혈액정책 및 혈액체

계를 구축하여 지금까지 잘 유지·관리해 오고 있다. 이러한 성취는 대한수혈학회, 대한진단검사의학회, 진단검사의학재단 및 대한임상검사정도관리협회와 질병관리본부간의 공조가 있었기에 가능하였다. 안전하고 유용한 수혈이 이루어지기 위해서는 헌혈자선정부터 수혈까지의 모든 과정을 포괄하는 질관리프로그램의 구축이 필수적이다. 특히, 혈액의 안전성 확보를 위해서는 수혈전파성감염을 선별할 수 있는 적합한 검사의 선정 및 그 질관리가 매우 중요하다. 이 종설을 통하여 혈액관련 법제도 및 혈액체계를 돌아보고 수혈전파성감염 선별검사법의 선정논리, 각 혈액원에서의 수혈전파성감염 선별검사용 진단면역학적 검사의 정도관리에 대하여 고찰해보고자 한다.

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 27 November 2017)
2. Korea Ministry of Government Legislation. Blood management act enforcement regulation. <http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=167324&efY#0000> [Online] (last visited on 27 November 2017)
3. World Health Organization. Blood system strengthening. http://www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/blood_systems/en/ [Online] (last visited on 27 November 2017)
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines on standard operating procedures for blood center. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014
5. Korea Centers for Disease Control and Pre-

- vention. Organization structures and work. <http://cdc.go.kr/CDC/intro/org/CdcMem.jsp?cid=25285&menuIds=HOME001-MNU0719-MNU0014-MNU0397> [Online] (last visited on 27 November 2017)
6. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Prioritizing infectious disease agents on the basis of transfusion transmitted infection risk. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011
7. World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. http://www.who.int/bloodsafety/publications/bts_guideline1/en/ [Online] (last visited on 27 November 2017)
8. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Infectious diseases statistics. <https://is.cdc.go.kr/dstat/jsp/stat/stat0001.jsp> [Online] (last visited on 27 November 2017)
9. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of *Treponema pallidum*. *Dan Med J* 2015;62:B5176
10. Slot E, Janssen MP, Marijt-van der Kreek T, Zaaijer HL, van de Laar TJ. Two decades of risk factors and transfusion-transmissible infections in Dutch blood donors. *Transfusion* 2016;56:203-14
11. Taylor MM, Kamb M, Wu D, Hawkes S. Syphilis screening and treatment: integration with HIV services. *Bull World Health Organ* 2017;95:610-610A
12. Valdes A, Cazanave C, Dabis F, Neau D, Lacoste D, Gaborieau V, et al. Knowledge, behaviors, and attitudes of HIV-infected men about syphilis. *Med Mal Infect* 2017;47:470-6
13. Kim J, Kim WH, Cho C, Kim J, Kim GY, Nam MH, et al. Evaluation of automated architect syphilis TP as a diagnostic laboratory screening. *Korean J Lab Med* 2008;28:475-81
14. Huh HJ, Chung JW, Park SY, Chae SL. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. *Ann Lab Med* 2016;36:23-7
15. World Health Organization. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Geneva: World Health Organization, 2010
16. 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
17. World Health Organization. Selecting and purchasing HIV, HBsAg and HCV in vitro diagnostics. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/purchase/en/ [Online] (last visited on 27 November 2017)
18. World Health Organization. WHO performance evaluation acceptance criteria for HBsAg in vitro diagnostics in the context of WHO pre-qualification. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hepb/161125_who_performance_criteria_hbsag_ivd.pdf?ua=1 [Online] (last visited on 27 November 2017)
19. Lim YA, Um TH, Chang YH, Kim HR, Park J, Kim Y. A draft proposal for Korean classification and coding system for in vitro diagnostic medical devices. *Lab Med Online* 2012;2: 148-65
20. Global Harmonization Task Force. Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) medical devices classification. 2007 February. Report No: GHITF/SG1/N045
21. European Commission. Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on in vitro diagnostic medical devices. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:52012PC0541> [Online] (last visited on 27 November 2017)

22. Department of Health and Aging AG. Classification of IVD medical devices V2.0. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/classification-ivd-medical-devices.pdf> [Online] (last visited on 27 November 2017)
23. Health Canada. Guidance for the risk-based classification system for In Vitro Diagnostic Devices (IVDDs). <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/application-information/guidance-documents/guidance-document-guidance-risk-based-classification-system-vitro.html> [Online] (last visited on 27 November 2017)
24. World Health Organization. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics (Phase I). http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hep_B_rep2.pdf?ua=1 [Online] (last visited on 27 November 2017)
25. World Health Organization. HIV assays: operational characteristics (phase I). http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/en/HIV_Report15.pdf [Online] (last visited on 4 December 2017)
26. World Health Organization. HIV assays: laboratory performance and other operational characteristics rapid diagnostic tests. http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/15032_hiv_assay_report18.pdf?ua=1,&ua=1 [Online] (last visited on 4 December 2017)
27. Yoo SJ, Oh HJ, Shin BM. Comparison of 3 automated immunoassays for hepatitis B surface antigen. *Korean J Lab Med* 2006;26:282-6
28. Kim S, Oh HB, Cha CH, Choi SE, An HY, Lee KJ. Quality evaluation of the performance study of diagnostic tests using STARD checklist and meta-analysis for the pooled sensitivity and specificity of third generation anti-HCV EIA tests. *Korean J Lab Med* 2006;26:307-15
29. Jia JD, Hong M, Wei L, Zhang XX, Mao YL, Wang LL, et al. Multicentre evaluation of the Elecsys hepatitis B surface antigen II assay for detection of HBsAg in comparison with other commercially available assays. *Med Microbiol Immunol* 2009;198:263-9
30. Korean Red Cross. Annual statistic report Y2016. https://www.bloodinfo.net/promotion_yearstats.do [Online] (last visited on 27 November 2017)
31. Youn KW, Kang JW, Kwon SY, Oh DJ. Consideration of the improvement of the confirmatory assay for the anti-HTLV positive blood donation. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:300-8
32. Kang JW, Youn KW, Seo JH, Seo YI, Park SJ. Consideration of appropriateness of application of immunoblot assay as a reentry test for HCV or HIV screening reactive donors. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:274-84
33. Korean Association of External Quality Assurance Service. Proficiency test service. <http://eqas.keqas.org/> [Online] (last visited on 27 November 2017)
34. World Health Organization. Laboratory Quality Management System (LQMS) training toolkit. http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/qualitative/en/ [Online] (last visited on 27 November 2017)
35. Garrett PE, Lasky FD, Meier KL. User protocol for evaluation of qualitative test performance; approved guideline-second edition. CLSI document EP12-A2. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical laboratory Standards Institute, 2008
36. Bio-Rad. QCAS HIV/Hepatitis program. <http://www.qcnet.com/EQAS/EQASGateway/tabid/7636/Default.aspx> [Online] (last visited on 4 December 2017)
37. Kwon JR, Won EJ, Jo HJ, Choi SR, Lee K, Kim S, et al. Serious adverse transfusion reactions reported in the national recipient-triggered trace back system in Korea (2006-2014). *Ann Lab Med* 2016;36:335-41