수혈감염성 병원체의 국내 수혈감염 잔존 위험도 산출

강재원¹ · 신선미² · 서동희³ · 강정원¹ · 고대현⁴ · 송치은⁵ · 이미남⁵ · 김준년⁵

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 대한적십자사 중앙혈액검사센터², 랩지노믹스 의학연구소³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과⁴, 질병관리본부 혈액안전감시과⁵

Estimation of the Residual Risk of Transfusion-Transmissible Infectious Agents in Korea

Jae-won Kang¹, Sunmi Shin², Dong Hee Seo³, Jungwon Kang¹, Dae-Hyun Ko⁴, Chie Eun Song⁵, Mi Nam Lee⁵, Jun Nyun Kim⁵

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross¹, Wonju, Central Blood Laboratory Center, Korean Red Cross², Seoul, LabGenomics Medical Research Institute³, Seongnam, Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁴, Seoul, Division of Human Blood Safety Surveillance, Korea Centers for Disease Control and Prevention⁵, Osong, Korea

Background: The risk of transfusion-transmissible infections (TTIs) of HBV, HCV, and HIV in Korea has been reduced significantly by strengthening the blood safety policies. On the other hand, the risk of TTI still exists due to the diagnostic window period or viral variants.

Methods: The residual risks of TTI of HBV, HCV, and HIV were calculated from July 1, 2012 to June 30, 2018 by dividing the data into two year sets. The residual risk was conducted by separating the donors who donated only once and those who donated more than once during each period.

Results: In the first two years, the residual risks of HBV, HCV, and HIV were calculated to be 17.54/10⁶, 0.42/10⁶, and 0.30/10⁶ respectively. The residual risk of HBV and HCV over the last two years was calculated to be 9.41/10⁶ and 0.27/10⁶, showing a tendency to decrease with time. On the other hand, the residual risk of HIV over the last two years was calculated to be 0.29/10⁶, showing no significant difference. The residual risk in the donors who donated only once was higher than that in the donors who donated more than once during each period.

Conclusion: The real transfusion-transmitted infection can be different from the estimated residual risk in this study because this study was based on the thesis that all NAT-reactive blood components cause infection. Because the residual risk of HBV is higher than HCV and HIV, it was considered that the safety measures for the HBV need to be improved continuously. (Korean J Blood Transfus 2019;30:156-162)

Key words: Residual risk, Transfusion-transmissible infection, HBV, HCV, HIV

Received on June 4, 2019. Revised on July 8, 2019. Accepted on July 8, 2019

Correspondence to: Dong Hee Seo

LabGenomics Medical Research Institute, 700 Daewangpangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam 13488, Korea

Tel: 82-31-628-0730, Fax: 82-31-628-0701, E-mail: seo2023@nate.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0828-3773>

This study was carried out as part of the 'Developing an improved way of donor-triggered lookback' which was financially supported by the Korean Centers for Disease Control and Prevention in 2018.

© 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 ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

혈액 속에 있는 병원체에 의해 수혈로 인한 간염바이러스 등 병원체 감염이 가능하다. 우리나라에서의 수혈감염성 병원체에 의한 수혈 감염의 위험은 지속적으로 감소되고 있는데, 그 이유는 2005년 C형간염바이러스(Hepatitis C virus, HCV)와 사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV)에 대한 미니풀(Minipools) 핵산증폭검사(Nucleic acid testing, NAT) 도입, 2007년 B형간염바이러스(Hepatitis B virus, HBV) 항원검사를 효소면역검사법에서 화학발광면역법으로 전환, 2012년 개별검체 NAT 도입 및 HBV NAT 추가 등의 혈액안전대책의 결과라고 볼 수 있다. 그러나 바이러스 감염 초기에 검사로 검출되지 않는 윈도우기의 문제[1], 바이러스 변이형의 존재[2] 등으로 수혈로 인한 병원체 감염의 잔존위험은 존재한다. 국내 헌혈 혈액에 의한 HBV, HCV 및 HIV의 수혈 감염 잔존위험도는 김 등의 2012년 보고에 따르면 2009/2010년에 HBV의 경우 43,666건당 1 ($22.9/10^6$ 헌혈), HCV는 2,984,415건당 1 ($0.3/10^6$ 헌혈), HIV는 1,356,547건당 1 ($0.7/10^6$ 헌혈)로 추산되어, HCV와 HIV에 비하여 HBV에 대한 수혈감염 잔존위험도가 높은 것으로 나타났다[3]. 그리고 Oh 등[4]의 보고에 따르면 HCV에 대한 NAT 도입 직후인 2006/2007년 HCV 수혈감염 잔존위험도는 826,446건당 1 ($1.21/10^6$ 헌혈)이었으나, HCV NAT 양성 결과를 보이는 헌혈자가 점차 감소하여 2013/2014년의 경우는 잔존위험도가 2,702,702건당 1($0.37/10^6$ 헌혈)로 나타났다. 또한 초회 헌혈자의 HCV 잔존위험도가 719,424건당 1로 다회 헌혈자군의 6,289,308건당 1보다 높게 나타났다[4].

본 연구는 최근 6년간 HBV, HCV 및 HIV에 대한 국내 수혈감염 잔존위험도를 산출하여, 현재

혈액안전대책 수준의 평가와 더불어 향후 안전성 강화를 위한 대책의 필요성을 고찰해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대한적십자사 혈액원 헌혈자를 대상으로, 현행 NAT 검사법인 Procleix Ultrio Plus assay (Novartis Diagnostics, Emeryville, CA)가 도입된 이후인 2012년 7월부터 2년 단위로 2018년 6월까지의 HBV, HCV 및 HIV에 대한 수혈감염 잔존위험도를 산출하였다.

2. 방법

수혈감염 잔존위험도는 미국의 Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)에서 개발된 “Incidence rate/window period model”을 적용하였다[5]. 즉, “발생률(incidence rate, IR)을 “윈도우기(일)/365”에 곱하여 산출하는 방식으로 발생률은 해당 기간 동안 양성자수를 total person-year로 나누어 산출하였다. Total person-year는 ‘Kaplan Meier plot’에 근거한 half point year 방식을 활용하여 관찰대상 기간(N)과 전체 대상 건수(T), 관찰 대상 건수(a) 다음 식에 대입하여 “ $Na/2+N(T-a)$ ”의 식으로 산출하였다[6]. 그리고 IR은 해당 기간 동안 1회만 헌혈한 헌혈자와 2회 이상 헌혈한 헌혈자를 구분하여 산출하였다. IR 산출을 위한 양성자수는 NAT 양성자를 대상으로 하였으며, HBV NAT의 윈도우기는 25일[5], HCV NAT의 윈도우기는 10일[7], HIV NAT의 윈도우기는 11일[5]을 적용하였다.

3. 통계 검증

기간별 잔존위험도 차이에 대한 유의성은 chi-square test를 이용하여 검증하였으며, 유의 수준은 $P < 0.01$ 로 하였다.

결 과

1. HBV의 수혈감염 잔존위험도

HBV의 2012년 7월 1일부터 2014년 6월 30일까지의 국내 수혈감염 잔존위험도는 백만 헌혈당 (10^6) 17.54로 산출되었으며, 향후 점차 감소하는 경향을 보여 2016년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지의 잔존위험도는 9.41($/10^6$)로 나타났다

(Table 1). 산출 기간 동안 1회만 헌혈을 한 헌혈자에서의 잔존위험도가 각각 $60.34/10^6$, $41.00/10^6$, $36.88/10^6$ 으로, 2회 이상 헌혈자의 잔존위험도인 $3.08/10^6$, $2.53/10^6$, $1.97/10^6$ 보다 20배 정도 높게 나타났다으며, 기간 경과에 따른 HBV 수혈 감염 잔존위험도의 감소는 1회 헌혈자와 2회 이상 헌혈자 모두에서 유의하게 나타났다($P < 0.01$ (Table 1)).

2. HCV의 수혈감염 잔존위험도

HCV의 2012년 7월 1일부터 2014년 6월 30일까지의 수혈감염 잔존위험도는 백만 헌혈당 0.42로 산출되었으며, 2014년 7월 1일부터 2016년 6월 30일까지는 $0.33(/10^6)$, 2016년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지는 $0.27(/10^6)$ 로 나타나, 기간 경과에 따라 점차 감소하는 경향을 보이기는 했으

Table 1. Incidence rate and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection

	Period	No. of donations	Total person-years	No. of incident cases	Incidence rate per 1,000,000 person-year (95% CI)	Residual risk per 1,000,000 person-year (95% CI)
Donors who donated only once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	1,355,447	2,708,508	2,386	880.93 (846.28 ~ 916.99)	60.34 (57.96 ~ 62.81)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	1,282,965	2,564,395	1,535	598.58 (569.37 ~ 629.29)	41.00 (39.00 ~ 43.10)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	1,148,487	2,295,738	1,236	538.39 (509.19 ~ 569.26)	36.88 (34.88 ~ 38.99)
Donors who donated more than once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	4,008,392	8,010,424	360	44.91 (40.50 ~ 49.79)	3.08 (2.77 ~ 3.41)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	4,353,245	8,706,169	321	36.87 (33.05 ~ 41.13)	2.53 (2.26 ~ 2.82)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	4,239,200	8,478,156	244	28.78 (25.39 ~ 32.63)	1.97 (1.74 ~ 2.23)
Total	2012.07.01 ~ 2014.06.30	5,363,839	10,724,932	2,746	256.04 (246.64 ~ 265.8)	17.54 (16.89 ~ 18.21)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	5,636,210	11,270,564	1,856	164.68 (157.35 ~ 172.34)	11.28 (10.78 ~ 11.8)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	5,387,687	10,773,894	1,480	137.37 (130.55 ~ 144.55)	9.41 (8.94 ~ 9.9)

나, 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2). 해당 기간 동안 1회만 헌혈을 한 헌혈자에서의 잔존위험도가 각각 $1.56/10^6$, $1.35/10^6$, $1.20/10^6$ 로, 2회 이상 헌혈자의 수혈감염 잔존위험도인 $0.03/10^6$, $0.03/10^6$, $0.02/10^6$ 보다 높게 나타났다(Table 2).

3. HIV의 수혈감염 잔존위험도

HIV의 2012년 7월 1일부터 2014년 6월 30일까지의 수혈감염 잔존위험도는 백만 헌혈당 0.30으로 산출되었으며, 2014년 7월 1일부터 2016년 6월 30일까지는 $0.32(/10^6)$, 2016년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지는 $0.29(/10^6)$ 로 나타나, 기간 경과에 따른 차이는 뚜렷이 관찰되지 않았다. 해당 기간 동안 1회만 헌혈을 한 헌혈자에서의 잔존위

험도가 각각 $0.87/10^6$, $0.90/10^6$, $1.01/10^6$ 로, 2회 이상 헌혈자의 잔존위험도인 $0.11/10^6$, $0.15/10^6$, $0.09/10^6$ 보다 높게 나타났다(Table 3).

고 찰

엄격한 헌혈자 선별과 검사 기술의 발전으로 인하여 수혈에 의한 감염성 병원체의 전파는 현저하게 줄어들었다. 그러나 수혈 감염의 위험은 완전히 “0”으로 할 수는 없어 잔존위험도는 항상 존재하게 된다. 우리 나라의 경우 2012년 헌혈자 선별검사로서의 NAT를 미니폴 검사 방식에서 개별 방식으로 전환 및 HBV NAT 추가 이후 수혈 감염 사례는 보고되지 않았지만, 외국의 경우

Table 2. Incidence rate and residual risk of transfusion-transmitted HCV infection

	Period	No. of donations	Total person-years	No. of incident cases	Incidence rate per 1,000,000 person-year (95% CI)	Residual risk per 1,000,000 person-year (95% CI)
Donors who donated only once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	1,355,447	2,710,740	154	56.81 (48.51 ~ 66.53)	1.56 (1.33 ~ 1.82)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	1,282,965	2,565,804	126	49.11 (41.24 ~ 58.48)	1.35 (1.13 ~ 1.60)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	1,148,487	2,296,873	101	43.97 (36.18 ~ 53.44)	1.20 (0.99 ~ 1.46)
Donors who donated more than once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	4,008,392	8,016,775	9	1.12 (0.58 ~ 2.16)	0.03 (0.02 ~ 0.06)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	4,353,245	8,706,482	8	0.92 (0.46 ~ 1.84)	0.03 (0.01 ~ 0.05)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	4,239,200	8,478,393	7	0.83 (0.39 ~ 1.73)	0.02 (0.01 ~ 0.05)
Total	2012.07.01 ~ 2014.06.30	5,363,839	10,727,515	163	15.19 (13.03 ~ 17.72)	0.42 (0.36 ~ 0.49)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	5,636,210	11,272,286	134	11.89 (10.04 ~ 14.08)	0.33 (0.27 ~ 0.39)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	5,387,687	10,775,266	108	10.02 (8.3 ~ 12.1)	0.27 (0.23 ~ 0.33)

Table 3. Incidence rate and residual risk of transfusion-transmitted HIV infection

	Period	No. of donations	Total person-years	No. of incident cases	Incidence rate per 1,000,000 person-year (95% CI)	Residual risk per 1,000,000 person-year (95% CI)
Donors who donated only once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	1,355,447	2,710,816	78	28.77 (23.05 ~ 35.92)	0.87 (0.69 ~ 1.08)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	1,282,965	2,565,853	77	30.01 (24.00 ~ 37.52)	0.90 (0.72 ~ 1.13)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	1,148,487	2,296,897	77	33.52 (26.81 ~ 41.91)	1.01 (0.81 ~ 1.26)
Donors who donated more than once during the period	2012.07.01 ~ 2014.06.30	4,008,392	8,016,755	29	3.62 (2.51 ~ 5.21)	0.11 (0.08 ~ 0.16)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	4,353,245	8,706,448	42	4.82 (3.57 ~ 6.53)	0.15 (0.11 ~ 0.20)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	4,239,200	8,478,375	25	2.95 (1.99 ~ 4.36)	0.09 (0.06 ~ 0.13)
Total	2012.07.01 ~ 2014.06.30	5,363,839	10,727,571	107	9.97 (8.25 ~ 12.06)	0.30 (0.25 ~ 0.36)
	2014.07.01 ~ 2016.06.30	5,636,210	11,272,301	119	10.56 (8.82 ~ 12.63)	0.32 (0.27 ~ 0.38)
	2016.07.01 ~ 2018.06.30	5,387,687	10,775,272	102	9.47 (7.8 ~ 11.49)	0.29 (0.23 ~ 0.35)

NAT 음성임에도 불구하고 수혈감염을 일으킨 사례가 보고되었다[8]. 혈액 안전 대책 수립과 관련된 정책 결정에는 수혈감염 잔존위험도의 산출이 필요하므로[9], 국내에서의 수혈 감염에 대한 안전성 향상 대책 수립을 위하여 현 단계에서의 수혈감염 잔존위험도를 관찰할 필요가 있다.

본 연구에서 산출한 HBV, HCV 및 HIV에 대한 수혈감염 잔존위험도는 NAT 양성 혈액의 경우 모두 감염을 일으키는 것으로 가정하여 산출식에 의해 산출한 이론적인 값이었다. 그러나 NAT 검사의 위양성이 존재할 수 있고[10], 감염혈액의 수혈이 반드시 감염의 전파로 연결되는 것은 아니기 때문에 실제 수혈감염 위험도와 차이가 있을 수 있다[11]. 영국과 캐나다에서는 혈청학적 검사는 음성이면서 NAT만 양성인 사례를 수혈

감염 잔존위험도 산출에 사용하였으며, 영국의 경우 2014~2016년의 HBV 수혈감염 잔존위험도가 백만 헌혈당 0.47로, 캐나다의 경우 2012~2014년의 HBV 잔존위험도가 0.134로 보고하였다[12,13]. 이는 본 연구결과인 국내 백만 헌혈당 HBV 수혈감염 잔존 위험도 9.41보다 낮은 위험도를 보이고 있다. 이는 국내에서의 HBV 유행률과의 차이도 있지만, 양성 발생률을 어떻게 보느냐 하는 잔존위험도 산출 방식의 차이에 의한 것도 일부 반영된 것으로 해석되며, 본 연구에서는 NAT 양성 모두를 양성 발생률로 산출하여, 실제보다는 높게 수혈감염 잔존위험도가 추정되었다고 본다.

본 연구에서 산출된 잔존위험도를 과거 국내 연구 결과와 비교하여 보면, 최근 HBV에 대한 수

혈감염 잔존위험도는 백만 헌혈당 9.41로 나타나 HBV NAT 도입 이전 산출 자료[3]인 22.90/(10⁶)에 비하여 현저하게 감소한 것으로 나타났으며, 이는 HBV NAT에서 양성 결과를 보인 헌혈자에 대하여 헌혈을 보류한 결과로 판단되었다. 2년 동안 1회만 헌혈을 한 헌혈자의 잔존위험도와 2회 이상 헌혈을 한 헌혈자의 잔존위험도는 HBV, HCV, HIV 모두 크게 차이가 나타났으며, 특히 HCV에 대한 잔존위험도에서의 차이가 큰 것으로 나타났는데, 이는 국내외 타 보고와도 일치하는 경향을 보였다[4,14]. 그리고 HCV와 HIV의 최근 수혈감염 잔존위험도는 각각 0.27/10⁶과 0.29/10⁶로 나타나 연간 헌혈자를 300만명으로 보았을 때 1년에 이론적으로 수혈 감염 사례가 1건도 발생하지 않을 수 있는 것으로 산출되었다. 국내 HBV 수혈 감염 잔존위험도가 외국보다 높게 산출된 것은 국내 B형간염 유병률이 높은 것이 주요한 원인인 것으로 판단된다. HBV의 경우는 이론적인 잔존위험도가 9.41/10⁶로 나타나 연간 산술적 수혈 감염 위험 사례가 30건 정도에 달할 수 있는 높은 값을 보여, HBV에 대한 안전대책은 지속적으로 강구되어야 할 필요가 있다고 판단되었다.

요 약

배경: 우리 나라에서의 HBV, HCV 및 HIV의 수혈 감염 위험은 혈액 안전 대책의 강화로 현저하게 줄어들었다. 그러나 검사상 윈도우기의 존재 및 바이러스 변이형 등으로 인하여 수혈 감염의 위험은 여전히 존재한다.

방법: 2012년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지 2년씩 나누어 HBV, HCV 및 HIV의 수혈감염 잔존위험도를 산출하였다. 잔존위험도는 해당 기간 동안 1회만 헌혈을 한 헌혈자와 2회 이상 헌혈한 헌혈자를 구분하여 산출하였다.

결과: 처음 2년 동안 HBV, HCV 및 HIV의 잔존위험도는 각각 17.54/10⁶, 0.42/10⁶, 0.30/10⁶으로 산출되었다. HBV와 HCV의 잔존위험도는 기간 경과에 따라 감소하는 경향을 보이면서 마지막 2년 동안에는 각각 9.41/10⁶, 0.27/10⁶로 나타났다. 한편, HIV는 뚜렷한 차이를 보이지 않았고 마지막 2년의 잔존위험도는 0.29/10⁶로 나타났다. 각각의 해당 기간 동안 1회만 헌혈한 헌혈자에서의 잔존위험도가 2회 이상 헌혈한 헌혈자에서보다 높게 나타났다.

결론: 본 연구는 모든 NAT 양성 혈액은 감염을 일으킨다는 가정에 근거를 두었기 때문에, 실제 수혈 감염과는 다를 수 있다. HBV의 잔존위험도가 HCV와 HIV의 수혈감염 잔존위험도에 비하여 높게 나타나, HBV에 대한 안전대책은 지속적으로 강구되어야 한다고 사료되었다.

References

1. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. 2017. Report Series No. 1004. 34 p.
2. Schmidt M, Korn K, Nübling CM, Chudy M, Kress J, Horst HA, et al. First transmission of human immunodeficiency virus Type 1 by a cellular blood product after mandatory nucleic acid screening in Germany. Transfusion 2009; 49:1836-44
3. 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
4. Oh DJ, Choi GR, Min HK, Kang JW. Residual risk of transfusion-transmitted infection with hepa-

- titis C virus since the introduction of nucleic acid testing in Korea. Korean J Blood Transfus 2015;26:193-203
5. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med 1996;334:1685-90
6. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CC, Nussenbaum B, Wang EW. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143:331-6
7. Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion 2002;42:975-9
8. O'Flaherty N, Ushiro-Lumb I, Pomeroy L, Ijaz S, Boland F, De Gascun C, et al. Transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection from an individual-donation nucleic acid (ID-NAT) non-reactive donor. Vox Sang 2018;113: 300-3
9. Menitove JE, Leach Bennett J, Tomasulo P, Katz LM. How safe is safe enough, who decides and how? From a zero-risk paradigm to risk-based decision making. Transfusion 2014;54(3 Pt 2): 753-7
10. Vahidnia F, Stramer SL, Kessler D, Gonçalves TT, Shaz BH, Leparo G, et al. Motivations for donating and attitudes toward screening policies in US blood donors with viral infection. Transfusion 2016;56:2013-20
11. Seed CR, Maloney R, Kiely P, Bell B, Keller AJ, Pink J. Infectivity of blood components from donors with occult hepatitis B infection - results from an Australian lookback programme. Vox Sang 2015;108:113-22
12. SHOT Steering Group. The 2017 annual SHOT report. 2018. 139 p.
13. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Goldman M, Fearon MA. Residual risk of HIV, HCV and HBV in Canada. Transfus Apher Sci 2017;56: 380-91
14. Velati C, Romanò L, Piccinini V, Marano G, Catalano L, Pupella S, et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy: a 7-year (2009-2015) survey. Blood Transfus 2018;16:422-32