핵산증폭검사 판정불능 결과를 보인 헌혈 혈액에서 HCV 또는 HIV 표지자 연관성 조사

강정원¹ · 신선미² · 강재원¹ · 서영익¹ · 민혁기¹ · 김명한³

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 대한적십자사 중앙혈액검사센터², 대한적십자사 혈액관리본부³

Investigation of the Association of HCV or HIV Markers in Non-Discriminated Blood Donations

JungWon Kang¹, Sunmi Shin², Jae-won Kang¹, Young Ik Seo¹, Hyukki Min¹, Myunghan Kim³

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross¹, Wonju, Central Blood Laboratory Center, Korean Red Cross², Seoul, Blood Service Headquarters, Korean Red Cross³, Wonju, Korea

HBV core antibody and surface antibody test are currently conducted for those donors showing non-discriminated reactive (NDR) results on a nucleic acid amplification test (NAT) as a blood donor screening assay. It is necessary to investigate the relationship with HCV or HIV in the donors showing NDR results. From June 12th, 2012 to December 31st, 2018, 0.05% (9,020/17,798,461) donors showed NDR results on a NAT. Among the donors showing NDR results, 17 and 18 donors showed positive results on serological assay of HCV and HIV, respectively. 23 donors with NDR results showed positive results on the serological assay or NAT for HCV or HIV on the following donation. Further study and more accumulated data are required because it may be difficult to find the cause of NDR results by the current serological assay that is used for screening blood donors. (Korean J Blood Transfus 2019;30:163-167)

Key words: Non-discriminated reactive, Nucleic acid amplification test, HCV, HIV

2005년 2월 국내 헌혈혈액에 대하여 minipool 방식의 HCV와 HIV 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT)가 도입되면서 국내 헌혈 혈액에 대한 안전성은 보다 향상되었으며, 2012년 6월부터는 HBV NAT를 추가하면서 개별 검체에 대한 검사 방식으로 전환되어 혈액의 안전성은

더욱 강화되었다. 현재 헌혈자 선별검사에 사용하고 있는 NAT는 Procleix Ultrio plus (Grifols Diagnostics Solutions Inc., Emerville, CA, USA)로 HCV, HIV와 HBV를 동시에 검출하는 triplex assay를 사용하고 있다. 이 검사에서 양성으로 나타난 경우 HBV, HCV 및 HIV 각각의 병원체에 대한 구별검

Received on June 10, 2019. Revised on July 22, 2019. Accepted on July 22, 2019

Correspondence to: Jae-won Kang

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, 50 Hyeoksin-ro, Wonju 26465, Korea

Tel: 82-33-811-0216, Fax: 82-33-811-0240, E-mail: kangjaewon@redcross.or.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9030-4494>

© 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

사를 실시하여 최종 양성을 판정하고 있다. 그러나 triplex assay에서는 양성으로 나타났으나, 구별 검사에서 모두 음성으로 나타나 non-discriminatory reactive (NDR)의 결과를 보이는 NAT 판정불능의 사례가 다수 나타나고 있다.

이러한 NAT 판정불능의 원인 중 하나로 HBV 저역가 감염 시 triplex assay와 구별검사의 결과 불일치가 보고된 바 있다[1-3]. 최근 연구에서 이들에 대한 추가검사로 HBV 중심항체(HBV core antibody, anti-HBc)와 HBV 표면항체(HBV surface antibody, anti-HBs) 검사를 실시한 결과 47%는 anti-HBc 양성이었으며, 이들 중 75%는 anti-HBs의 역가가 100 IU/L 미만이었다[4]. 2017년 1월부터 NAT 판정불능 결과를 보인 모든 헌혈 혈액에 대하여 추가검사로 anti-HBc와 anti-HBs 검사를 실시하여, anti-HBc에서 양성이라면 anti-HBs의 역가가 100 IU/L 미만인 경우에는 헌혈을 일시적으로 보류하고 있다. 이에 따라 헌혈이 보류된 헌혈자 중에는 이후 헌혈 보류 해제 검사에서 HBV NAT 양성 결과를 보이는 사례도 존재하여, 현행 판정불능 혈액에 대한 추가검사는 HBV 관련 혈액 안전성 강화에 효과가 있는 것으로 판단되고 있다[5].

HCV의 경우에도 NAT 양성 헌혈자의 경우 이후 추적조사에서 음성/양성 결과를 반복적으로 보이는 사례가 존재하며[6,7], HBV NAT를 도입하기 이전 HCV/HIV duplex assay를 이용할 때에도 드물지만 판정불능의 사례가 나타났다[8]. 따라서 판정불능 혈액에서 HBV 뿐 아니라 HCV 및 HIV와의 연관성을 확인하여 빈번하게 도출하는 판정불능 사례에 대한 명확한 규명을 함으로써 추가 연구의 필요성 고찰과 향후 안전 대책 강화 방안 필요성 여부를 확인하고자 하였다.

현행 NAT 시스템이 도입된 2012년 6월 12일부터 2018년 10월 31일까지 총 17,398,461건의 헌혈 혈액에 대한 NAT가 실시되었으며, 이중 9,020건 (0.05%)이 판정불능 결과를 보였다(Table 1). 대한 적십자사 혈액정보관리시스템에 축적된 데이터 베이스 조사 결과, NAT에서는 판정불능 결과를 보이면서 LG HCV 3.0 assay (LG Chemical Ltd. Seoul, Korea)에 의한 HCV 항체검사 양성 결과를 보인 사례는 총 17건(0.19%)으로 나타났다. HCV 항체검사 양성 결과를 보인 헌혈자에 대하여 2018년 4월까지의 확인검사로 HCV Blot 3.0 assay (MP Diagnostics, Singapore, Singapore)에 의한 면역블

Table 1. Occurrence of the non-discriminated reactive results (NDR) in NAT and serologically reactive results of HCV or HIV in donors with NDR (2012. 6~2018. 10)

Period	No. of donations	No. of NDR	No. of anti-HCV reactive	No. of anti-HIV reactive
2012. 6~2012. 12	1,397,511	725 (0.05%)	2 (0.28%)	1 (0.14%)
2013. 1~2013. 12	2,708,223	1,515 (0.06%)	0 (0.00%)	5 (0.33%)
2014. 1~2014. 12	2,844,569	1,294 (0.05%)	4 (0.31%)	2 (0.15%)
2015. 1~2015. 12	2,872,200	1,583 (0.06%)	1 (0.06%)	2 (0.13%)
2016. 1~2016. 12	2,645,208	1,387 (0.05%)	2 (0.14%)	1 (0.07%)
2017. 1~2017. 12	2,714,858	1,495 (0.06%)	4 (0.27%)	6 (0.40%)
2018. 1~2018. 10	2,215,892	1,021 (0.05%)	4 (0.39%)	1 (0.10%)
Total	17,398,461	9,020 (0.05%)	17 (0.19%)	18 (0.20%)

Abbreviations: NDR, non-discriminated reactive result; NAT, nucleic acid amplification test.

로검사를 실시하여 미결정 또는 양성결과를 보인 경우 헌혈유보군으로 등록하였으며, 2018년 4월 이후에는 면역블롯검사를 폐지하여 HCV 항체검사 양성 결과를 보인 헌혈자는 바로 헌혈유보군으로 등록하였다. 앞의 17건 중 13건은 2018년 4월 이전 헌혈 혈액으로 HCV 면역블롯검사가 실시되어, 12건은 음성, 1건은 미결정 결과를 보였다. 2018년 4월 이후 헌혈 혈액으로 HCV 항체검사 양성 결과를 보인 4건과 2018년 4월 이전 HCV 면역블롯검사 미결정 결과를 보인 1건은 헌혈유보군으로 등록되었다. 헌혈유보군 등록 이후 6개월 이상 경과 뒤 해제 의뢰를 하는 경우 HCV 항체검사, 면역블롯검사 및 HCV NAT를 실시하여 모두 음성 결과를 보이는 경우 헌혈유보군으로부터 해제되지만 이들에서의 이후의 해제 이력은 존재하지 않았다.

NAT에서 판정불능 결과를 보이면서 LG anti-HIV-1/2 Plus HIV assay (LG Chemical Ltd. Seoul, Korea)에 의한 HIV 항체검사에서 양성 결과를 보인 사례는 18건(0.20%)으로 나타났다. HIV 항체검사 양성 결과를 보인 혈액은 보건환경연구원으로 확진검사를 의뢰하였으며, 이들에 대한 확진검사 결과 17건은 음성, 1건은 보류로 나타났다. 확진검사에서 음성 결과를 보일 경우 일시유보군, 보류 또는 양성 결과를 보일 경우에는 영구유보군으로 등록되며, 음성 결과를 보여 일시유보군으로 등록된 17건 중 7건은 이후 헌혈 보류 해제 검사로 HIV 항원항체검사, 웨스턴블롯 및 NAT를 실시하여 모두 음성 결과를 보여 유보군으로부터 해제되었다. 해당 기간 동안의 전체 헌혈 혈액 17,398,461건 중 HCV 항체 양성 혈액 22,830건(0.13%), HIV 항체 양성 혈액 12,559건(0.07%)으로 나타나, 카이제곱 검정에 의한 전체 헌혈자군 대비 NAT 판정불능 헌혈자 군에서의 HCV 항체검사 양성률은 유의한 차이가 없었으나, HIV 항

체 검사 양성률은 유의한 차이가 나타났다($P < 0.001$).

HCV 항체검사 양성 결과를 보인 헌혈자 중 과거에도 NAT 판정불능 결과를 보인 사례는 8건이었으며, HCV NAT는 모두 음성이었다(Table 2). 이중 HCV 면역블롯검사가 실시된 3건은 모두 양성이었으며 나머지 5건은 2018년 4월 이후 헌혈 혈액으로 HCV 면역블롯검사가 실시되지 않았다. HIV 항체검사가 양성인 사례는 10건이었으며, 이중 1건은 HIV NAT도 양성 결과를 보였다(Table 2). HIV 항체검사에서만 양성 결과를 보인 9건 중, 1건은 해당 혈액에서 NAT 판정불능이었고 확진검사 결과는 모두 음성이었다.

HCV NAT 양성 헌혈자의 과거 헌혈 혈액에서 NAT 판정불능 결과를 보였던 사례는 3건으로 혈청학적검사는 모두 음성이었다. HIV NAT 양성 헌혈자의 경우는 3건이었으며, 이중 2건은 HBV NAT 결과도 양성으로 나타났으며, 이중 1건은 HIV 혈청학적검사 결과도 양성이었다.

NAT 판정불능 결과를 보인 혈액에서의 HBV 감염 연관성은 과거 연구를 통하여 입증되었으며[1,2], 이에 대한 안전 대책 보완의 효과도 보이고 있다[3,4]. 본 연구에서는 NAT 판정불능 혈액에서의 HBV 이외의 HCV 및 HIV와의 연관성 여부를 조사하고자 하였다.

HCV 또는 HIV 항체검사 및 NAT 양성 헌혈자 중 과거 헌혈 혈액에서 NAT 판정불능 결과를 보였던 사례, 즉 NAT 판정불능 이후에 HCV 또는 HIV NAT 양성 결과를 보인 사례는 모두 23건으로 나타났다. HCV NAT 양성자 3명의 경우 과거 판정불능의 결과가 HCV 감염에서 비롯되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 사료되었다. HCV 항체 단독 양성자의 경우 면역블롯검사를 실시한 경우에는 모두 양성 결과를 보여, 과거 판정불능의 결과가 저역가 HCV 감염에 기

Table 2. HCV or HIV antibody or NAT positive donors showing NDR in the previous donations (2012. 6~2018. 10)

Classification	Donors	Results of index donation		Date of index donation	Date of NDR result	Interval between index donation and NDR (days)
		Serological assay	NAT			
HCV	1	Positive	Negative	2017-10-01	2013-04-21	1,624
	2	Positive	Negative	2017-10-01	2014-03-02	1,309
	3	Positive	Negative	2017-10-01	2014-11-09	1,057
	4	Positive	Negative	2018-04-10	2016-03-17	754
	5	Positive	Negative	2018-04-10	2016-07-28	621
	6	Positive	Negative	2018-04-18	2017-01-20	453
	7	Positive	Negative	2018-06-28	2014-11-29	1,307
	8	Positive	Negative	2018-10-16	2017-11-06	344
	9	Negative	Positive	2013-02-01	2012-11-29	64
	10	Negative	Positive	2013-07-23	2012-09-04	322
HIV	11	Negative	Positive	2016-10-30	2016-01-02	302
	12	Positive	Negative	2012-09-07	2012-08-24	14
	13	Positive	Negative	2014-08-01	2013-02-02	545
	14	Positive	Negative	2016-01-07	2015-06-29	192
	15	Positive	Negative	2016-04-09	2015-10-18	174
	16	Positive	Negative	2017-05-13	2013-05-11	1,463
	17	Positive	Negative	2017-05-30	2014-05-24	1,102
	18	Positive	Negative	2017-07-29	2016-02-27	518
	19	Positive	Negative	2017-12-25	2017-08-14	133
	20	Positive	Negative	2018-11-14	2014-03-03	1,717
	21	Negative	Positive	2017-01-16	2013-01-26	1,451
	22*	Negative	Positive	2016-01-14	2015-07-31	167
	23*	Positive	Positive	2015-12-12	2014-11-06	401

*They also showed HBV NAT positive results in index donations.

Abbreviations: NDR, non-discriminated reactive result; NAT, nucleic acid amplification test.

인한 경우도 가능할 것으로 여겨졌다. HIV NAT 양성 헌혈자는 3명이었는데, HIV NAT 단독 양성인 경우는 1건이었고, 나머지 2건은 HBV NAT도 동시에 양성이었기 때문에 과거 판정불능 결과의 원인을 HBV 감염으로 간주할 수 있었다. 따라서 현행 triplex assay에 의한 NAT 도입 이전 HCV/HIV duplex assay에 의한 NAT에서의 판정불능 결과 중 일부는 HCV 또는 HIV 저역가에 의해 초래되었을 가능성도 있을 것으로 여겨졌다.

NAT 판정불능 사례 중 동시에 HCV 및 HIV 항

체검사에서 양성 결과를 보인 경우, 확인검사 및 확진검사에서 양성 결과를 보인 사례는 없어 항체선별검사의 위양성의 가능성을 배제할 수 없었다. 이를 근거로 한 NAT 판정불능 결과와 HCV 및 HIV 감염의 연관성을 고려할 수는 없을 것으로 사료되었다. 선별검사에서 실시하고 있는 검사 항목 이외의 추가검사를 실시할 가치가 있다고 판단되는 검사 항목으로는 HCV core 항원 검사와 HIV 항원검사를 고려할 수 있을 것으로 여겨졌으나, 추가검사를 실시할 만한 관련 연구 등

의 명확한 근거가 아직은 부족하여, 추후 데이터를 더욱 축적한 후에 추가검사 실시의 효율성을 판단하여야 할 것으로 판단되었다.

요 약

헌혈자 선별검사로 시행되는 HCV, HIV와 HBV를 동시에 검출하는 triplex assay 방법의 NAT 결과가 판정불가인 경우, HBV의 저역가 감염이 원인이 될 수 있음이 보고된 바 있으나 HCV 및 HIV에 대한 분석은 보고된 바 없었다. 저자들은 NAT 판정불가인 헌혈자에서 HCV 및 HIV의 연관성을 분석해보고자 하였다. 2012년 6월 12일부터 2018년 10월 31일까지의 0.05% (9,020/17,798,461)의 헌혈자가 NAT에서 판정불가 결과를 보였다. 그 중 17명과 18명이 각각 HCV와 HIV 혈청학적 검사에서 양성 결과를 보였다. 23명의 판정불가 헌혈자는 이후의 헌혈에서 HCV 또는 HIV 혈청학적 검사 또는 NAT에서 양성결과를 보였다. 현재 시행하고 있는 헌혈자 선별검사로서의 혈청학적 검사로는 NDR의 원인을 명확히 판별하기 어려운 경우가 있기 때문에 추가 연구 및 더욱 축적된 데이터가 필요할 것으로 사료되었다.

References

1. Charlewood R, Flanagan P. Ultrio and Ultrio Plus non-discriminating reactives: false reactives or not? Vox Sang 2013;104:7-11
2. Cable R, Lelie N, Bird A. Reduction of the risk of transfusion-transmitted viral infection by nu-

- cleic acid amplification testing in the Western Cape of South Africa: a 5-year review. Vox Sang 2013;104:93-9
3. Lelie N, Bruhn R, Busch M, Vermeulen M, Tsoi WC, Kleinman S; International NAT Study Group. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA testing. Transfusion 2017;57:24-35
4. Kang JW, Seo JH, Youn KW, Seo YI, Huh K, Choi GR, et al. Use of supplemental anti-HBc testing of donors showing non-discriminating reactive results in multiplex nucleic acid testing. Vox Sang 2017;112:622-27
5. Kang JW, Shin SM, Lee KR, Shin GS, Kang JW, Seo YI, et al. Results of reentry test for the deferred donors after non-discriminatory results in nucleic acid amplification test. Korean J Blood Transfus 2018;Suppl 1:S169-70
6. Hyland C, Seed CR, Kiely P, Parker S, Cowley N, Bolton W. Follow-up of six blood donors highlights the complementary role and limitations of hepatitis C virus antibody and nucleic acid amplification tests. Vox Sang 2003;85:1-8
7. Fang CT, Tobler LH, Haesche C, Busch MP, Phelps B, Lepar G. Fluctuation of HCV viral load before seroconversion in a healthy volunteer blood donor. Transfusion 2003;43:541-4
8. McAuley JD, Caglioti S, Williams RC, Robertson GF, Morgan L, Tobler LH, et al. Clinical significance of nondiscriminated reactive results with the Chiron Proclex HIV-1 and HCV assay. Transfusion 2004;44:91-6