백혈구연층법에 의한 혈액성분제제의 제조

김재현

대한적십자사 혈장분획센터

Whole Blood Processing Using the Buffy-Coat Method

Jaehyun Kim, Ph.D.

Korean Red Cross Plasma Fractionation Center, Eumseong, Korea

Blood components can be prepared from whole blood either using the platelet-rich plasma (PRP) method or buffy-coat (BC) method. The use of these two whole blood processing methods varies greatly between countries. The PRP method is used in Korea, while the BC method is used in Europe. On the other hand, the BC method with the automated device is being used more widely in many countries. Only a few countries still use the PRP method for whole blood processing, with Korea remaining among them. The choice of the use of a specific whole blood processing method should consider all aspects of safety, quality, and efficiency as well as process costs. This review summarizes the existing information on PRP and BC methods for whole blood processing, particularly comparing both methods. (Korean J Blood Transfus 2020;31:201-210)

Key words: Whole blood processing, Buffy-coat method, Platelet-rich plasma method

서론

농축적혈구, 농축혈소판, 신선혈장 등의 수혈용 혈액성분제제는 혈액성분의 크기와 비중 차이로 원심분리 과정을 통해 전혈(whole blood)로부터 분리해 낼 수 있다. 원심분리의 원리를 이용한 혈액성분 분리는 1966년 Flatow와 Freireich[1]에 의해 처음 개발된 혈소판풍부혈장법(platelet-rich plasma method, PRP법)과 1985년 Pietersz 등[2]이 개발한 백혈구연층법(buffy-coat method, BC법) 등 두 가지 방법이 주로 사용되고 있다.

현재 우리나라를 비롯한 일부 국가에서는 전혈로부터 혈액성분제제를 제조하기 위해 PRP법을 사용하고 있으며, 유럽을 중심으로 한 그 외 전세계의 주요국가에서는 BC법을 사용하고 있다. 호주, 캐나다, 프랑스, 브라질, 아일랜드, 이스라엘, 일본, 네덜란드, 뉴질랜드, 노르웨이, 남아프리카, 웨일즈 등 12개국에서 2008년부터 2017년까지 농축혈소판제제의 공급현황을 조사한 Yazer 등[3]의 최근 보고에 의하면 2017년도에 연간 공급된 총 혈소판제제 중 성분채혈(apheresis) 및 PRP법으로 제조한 혈소판의 비율은 2008년에

Received on September 9, 2020. Revised on November 1, 2020. Accepted on November 14, 2020

Correspondence to: Jaehyun Kim, Ph.D.

Korean Red Cross Plasma Fractionation Center, Daehak-gil 232-16, Gangok-myeon, Eumseong 27600, Korea

Tel: 82-43-879-1351, Fax: 82-43-879-1389, E-mail: kimjh@redcross.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-156X>

© 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 ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

대비하여 각각 29.9%와 70.7% 감소한 반면 BC법으로 제조한 혈소판의 비율은 80.0% 증가하였다. 또한 캐나다의 경우에도 BC법의 생산공정관리, 분획용 원료혈장(source plasma)의 확보, 혈소판 수율 등에서의 분명한 장점을 이유로 2005년부터 2008년까지 순차적으로 혈액성분제 제조방식을 기존의 PRP법에서 BC법으로 전환[4]하는 등 전혈 유래의 혈액성분제 제조에 있어 BC법의 사용은 세계적 증가 추세에 있다. 이에 본 종설에서는 BC법에 의한 혈액성분제 제조방법의 특징과 장단점을 PRP법과 비교하여 살펴보고 혈액성분제 제조방식 전환에 따른 고려 사항들을 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. BC법의 특징

PRP법은 처음 약원심(soft spin)으로 적혈구와 PRP를 분리하고 다시 PRP를 강원심(hard spin)하여 혈장과 혈소판으로 분리하고 있다. PRP법으로 혈소판제제를 제조하기 위해서 혈액성분제 제조 전 전혈은 20~24℃로 유지시키고 채혈 후 8시간 이내에 혈소판을 분리하여야 한다. 반면, BC법은 먼저 강원심으로 전혈을 혈장, 적혈구 그리고 백혈구연층으로 분리하고, 약원심을 통해 백혈구연층내의 적혈구와 백혈구를 침강시켜 상층부의 혈소판 성분을 얻게 되며 20~24℃에서 보관된 전혈로부터 24시간 이내에 혈액성분 분리를 시행한다(Fig. 1).

BC법을 사용하여 통상적으로 혈액성분제제를 제조할 경우에는 top-and-top (TAT) 방식의 혈액

Fig. 1. Flow chart of whole blood processing with the platelet-rich plasma (PRP) method and the buffy-coat (BC) method. The BC method no longer produces fresh frozen plasma (FFP) from whole blood and produces PF24 (plasma frozen within 24 hours after phlebotomy).

Abbreviations: BC, buffy-coat; PC, platelet concentrate; PAS, platelet additive solution; PPP, platelet-poor plasma; PRP, platelet-rich plasma; RBC, red blood cells; TAB, top-and-bottom.

백을 사용하는 PRP법과는 달리 top-and-bottom (TAB) 방식의 혈액백을 사용하는 것이 유리하다. 이는 BC법을 사용하여 혈액성분제제를 제조할 때 TAT 방식의 혈액백을 사용할 경우 일부 BC가 혈액백 내부 표면에 달라붙는 경우가 있어 TAB 방식의 혈액백이 TAT 방식의 혈액백보다 혈소판 및 혈장의 회수를 최대화할 수 있고 백혈구의 혼입을 최소화할 수 있으며[5], 또한 장비를 이용한 자동화에 용이하기 때문이다. TAB 방식의 혈액백은 TAB 사중백(TAB quadruple-bag) 또는 TAB 삼중백(TAB triple-bag)을 사용할 수 있다. TAB 삼중백의 경우 강원심 후 BC가 포함되어 있는 주백(primary bag)에 4번째 보조백이 연결되어 있지 않으므로 pooling kit 또는 chain method를 사용하여 주백의 BC를 수집한 후 혈소판성분제제를 제조한다(Fig. 1).

BC법을 사용하여 혈소판성분제제를 제조할 경우 개별 BC에서 혈소판성분제제 한 단위를 제조할 수도 있지만, prestorage-pooled platelets (PSPP)의 제조가 용이하여 일반적으로 4~6 단위의 전혈에서 분리한 BC를 수집하여 성분채혈혈소판(apheresis single-donor platelets, SDPs)과 동등한 수준의 혈소판을 포함하고 있는 prestorage-pooled platelets를 제조한다(Table 1).

2. BC법의 장·단점

전혈로부터 혈액성분제제를 제조하는 데 있어 PRP법과 비교한 BC법의 장점과 단점을 Table 2에 요약하였다. 우선 BC법의 장점은 혈소판 및 혈장의 회수율이 높고 혈소판의 형태 변화 및 혈소판 활성화 지표인 CD62P (P-selectin) 등의 발현량이 PRP법에 비해 낮게 나타나는 등 보존 중 혈소판의 특성 유지에 유리하다는 것이다[10-12]. 또한 BC법으로 혈액성분제제를 제조하여 혈소판 제제 내의 혈장을 혈소판보존액(platelet additive solution, PAS)으로 대체하는 경우 혈장으로 인한 비용혈성발열성수혈부작용(febrile nonhemolytic transfusion reaction, FNHTR)이나 알레르기성 반응 등의 수혈부작용을 줄일 수 있으며, 분획제제의 제조를 위한 혈장을 보다 많이 확보할 수 있다. 이 외에도 Intercept Blood System (Cerus Europe BV, Amersfoort, Netherlands), Mirasol PRT System (TerumoBCT, Lakewood, CO, USA) 등과 같은 병원체감소화기술(pathogen reduction technology, PRT)의 도입이 용이하다는 장점이 있다[15,16].

BC법에 의한 혈액성분제제의 제조는 채혈 후 24시간 이내에 완료하면 되므로 혈액성분제제를 제조하는 혈액원의 입장에서는 야간업무의 부담을 줄일 수 있고, 헌혈의집 또는 이동 헌혈버스 등 채혈현장에서 혈액원까지 혈액을 운송하는 물

Table 1. Basic comparison of the platelet-rich plasma method and buffy-coat method for whole blood processing

Methodology	Platelet-rich plasma	Buffy-coat
Centrifugation	Soft→Hard	Hard→Soft
Method of extraction	Manual	Automatic
Production window	Within 8 hours	Within 24 hours
Blood bag system	Top-and-Top	Top-and-Bottom
N of units for pooled platelets	4~6	4~6
Place of pooling	Hospital	Blood establishment

Table 2. Advantages and disadvantages of the buffy-coat method over the platelet-rich plasma method for whole blood processing

Advantages	Disadvantages
<ul style="list-style-type: none"> •Low contamination of both the red blood cells and platelet concentrate with white blood cells [6] •Improved yields of platelets and plasma [6] •Reduced platelets activation [10,11] •Higher proportion of discoid platelets and better hypotonic shock response (HSR) at the end of storage [12] •Less incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions (FNHTRs) after transfusion of a platelet concentrate [13] •Availability of whole blood-derived prestorage-pooled platelets •Logistic advantages because buffy-coat can be processed the same day or the following day [14] •Improved work flow •Greater flexibility in the use of platelet additive solution (PAS) and pathogen reduction technology (PRT) [15,16] 	<ul style="list-style-type: none"> •Loss of RBCs, especially neocyte (range from 18 to 28 mL) [7] •Small loss of some coagulation proteins activity in buffy-coat plasma [8,9] •Complex and relatively high-cost procedure

류시스템도 효율적으로 운영할 수 있다. 그러나 BC법에 의한 혈액성분제제의 제조는 채혈한 혈액을 상온(20~24℃)에서 보존하고 성분분리를 익일유보(overnight hold) 하는 과정이 포함됨으로써 제조된 혈장제제 중 포함되어 있는 일부 혈액응고인자단백질, 특히 열민감성(heat-labile) 단백질인 혈액응고제8인자(FVIII)의 활성이 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)에 비해 약 20% 정도 감소되는 것으로 보고되고 있다[8,9]. 이러한 이유 등으로 현재 PRP법에 의한 혈액성분제제 제조방식을 사용하고 있는 우리나라에서는 채혈 후 8시간 이내에 제조한 남성 헌혈자 유래의 FFP만 수혈용으로 사용되고, 여성 헌혈자 유래의 FFP 및 채혈 후 8~72시간 내에 전혈로부터 분리되어 제조한 모든 동결혈장(frozen plasma, FP)은 알부민과 면역글로불린 등의 의약품 제조를 위한

원료혈장으로만 사용되고 있으며, FP는 혈액응고인자제제의 제조를 위한 원료혈장으로도 사용되지 않고 있다. 하지만 유전자재조합 FVIII의 상용화와 채혈 후 24시간 이내에 전혈에서 분리한 후 동결한 frozen plasma within 24 hours (PF24)에 포함되어 있는 FVIII의 양이 정상적인 지혈작용을 보조하는 데 필요한 0.3~0.4 IU/mL를 상회하여 FFP에 비해 감소된 혈액응고인자의 양이 임상적으로는 큰 영향을 미치지 않는 수준이므로[17], 이미 많은 국가에서는 PF24를 수혈용 혈장으로 사용하고 있다. PF24를 수혈용 혈장으로 사용하는 국가들 중 유럽의 경우 PF24와 FFP를 별도로 구분하지 않고 모두 FFP로 표지를 부착하여 수혈용 혈장제제로 공급하고 있다[18,19]. 미국의 경우에는 PF24와 FFP를 구분하여 별도의 표지를 부착하고는 있지만 일반적 임상양태에서는 두 가

지 제제를 혼용해서 사용하고 있어, 2017년을 기준으로 환자에게 수혈된 2,374,000단위의 모든 혈장성분제제 중 PF24가 1,222,000단위(51.5%) 수혈되어 높은 사용비율을 보였다[20]. 또한 캐나다의 경우에도 혈액성분제제 제조방식을 PRP법에서 BC법으로 전환한 후 더 이상 전혈에서 성분분리한 FFP를 제조하지 않고 기본적으로 PF24를 수혈용 혈장으로 의료기관에 공급하고 있다[4].

BC법에서 혈액성분분리의 익일유보는 전혈에 포함되어 있는 백혈구의 식균작용으로 미생물 오염의 잠재적 위험에 대해 보다 안전한 혈액성분제제를 제조하는 한 방법이 될 수도 있다[21]. 이러한 가능성과 관련하여 Jenkins 등[22]이 보고한 캐나다의 사례를 보면 BC법에 의해 제조된 혈소판제제의 세균오염은 10,000단위 당 1.97단위(0.02%)였던 반면, PRP법에 의해 제조된 혈소판제제의 경우 10,000단위 당 6.25단위(0.06%)로 나타났다(BC vs PRP, $P < 0.001$).

BC법의 주요 장점 중 또 다른 하나는 성분채혈 혈소판제제와 동등한 수준의 혈소판을 포함하고 있는 prestorage-pooled platelets의 제조이다. Prestorage-pooled platelets를 사용하게 되면 성분채혈혈소판 한 단위의 표준투여량 만큼 환자에게 수혈하기 위하여 통상 필요 시 의료기관에서 여러 단위의 농축혈소판제제를 반복 투여하거나 제제를 수집하여 투여하던 것을 혈액원을 통해 표준투여량 만큼 준비된 혈소판제제를 공급받을 수 있으므로 의료기관의 업무효율성이 증대되고 응급상황 시 혈액의 긴급한 사용이 필요한 경우에도 즉각적으로 대응할 수 있다. BC법을 사용하여 혈액성분제제를 제조하고 있는 유럽 및 캐나다에서는 신생아동중면역혈소판감소증(neonatal alloimmune thrombocytopenia, NAIT), 혈소판수혈불응증(platelet refractoriness) 등의 임상적 특수 상황에서 제한적으로 성분채혈혈소판을 사용하고, 기본적으로는

prestorage-pooled platelets를 사용하고 있다[23,24].

한편 BC법의 주요 단점으로는 제조과정에서 BC의 분리과정 중 일정량의 적혈구 손실이 발생할 수밖에 없는데, Heaton 등[7]의 보고에 의하면 PRP법에 비해 약 10~16%의 적혈구 회수율 감소가 있으며 특히 적혈구 중 수명이 긴 신생적혈구(neocytes)의 손실이 있는 것이 보고되었다. 그 밖에 PRP법은 그 과정이 비교적 단순하여 혈장추출기(plasma extractor)를 사용하여 손쉽게 매뉴얼로 시행할 수 있는 반면, BC법을 사용하여 통상적으로 혈액성분제제를 제조할 경우 그 과정이 지나치게 복잡하고 노동집약적이기 때문에 자동화장비(automated blood component separator)를 이용하는 것이 바람직하다.

3. 혈액성분제제의 품질과 수혈이상반응

수혈이상반응(transfusion-associated adverse events, TAEs)은 크게 적혈구가 파괴되는 용혈성수혈부작용(hemolytic transfusion reaction)과 적혈구의 파괴 없는 비용혈성수혈부작용(non-hemolytic transfusion reaction) 그리고 수혈혈액에 의해 각종 감염성질환이 전파되는 수혈전파성감염(transfusion-transmitted infections)으로 구분할 수 있다. 미국 보건복지부의 최근 National Blood Collection and Utilization Survey (NBCUS)에 의하면 2017년을 기준으로 미국에서 혈액제제 100,000단위 당 발생한 281.8건의 수혈이상반응 중 FNHTR이 120.5건, 알레르기 반응이 88.4건으로 비용혈성수혈부작용이 대다수를 차지하는 것으로 보고되었다[25]. 비용혈성수혈부작용의 발생 빈도는 헌혈자의 연령, 성별 및 수혈받는 환자의 건강상태 그리고 혈액성분제제의 품질 등 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다[26]. 또한 혈액성분제제에 포함되어 있는 보존액의 종류, 혈액성분제제의 보관조건뿐만 아니라 혈액성분제제 제조방식에 따

라 수혈이상반응 발생빈도에 영향을 줄 수 있으며[26], 일반적으로 수혈이상반응은 적혈구제제나 혈장 수혈보다는 혈소판제제 수혈 시 흔히 나타나는 것으로 보고되고 있다[27,28].

생화학적 관점에서 BC법에 의해 전혈로부터 제조된 혈액성분제제, 특히 혈소판제제는 PRP법에 의해 제조된 혈소판제제에 비해 제조 후 보관 중 제제의 특성을 보다 잘 유지하였으며[24], BC법에 의해 제조된 혈소판제제 또는 성분채혈혈소판제제(apheresis-derived platelet concentrate)의 수혈이 PRP법에 의해 제조된 혈소판제제의 수혈보다 수혈이상반응 발생빈도가 낮다는 연구 결과가 보고되고 있다[13,29]. 이는 PRP법에 비해 성분채혈혈소판이나 BC법에 의해 제조된 혈소판제제에서 잔여 백혈구 및 혈소판 활성화에 따른 혈소판 유래 사이토카인(platelet-derived cytokine)의 양이 상대적으로 적은 것에 기인한 것으로 보인다. 또한 캐나다에서 전혈 유래의 혈액성분제제 제조 방식을 PRP법에서 BC법으로 전환하면서 제조방법 변경 전·후 수혈로 인한 이상반응 발생비율을 비교할 수 있었는데, 적혈구제제의 경우 사용한 보존액의 차이는 있으나 PRP법에서 수혈이상반응 발생비율이 0.38%, BC법에서 0.29%로 BC법으로 제조했을 경우 PRP법에 비해 수혈이상반응 발생 빈도가 상당수준 낮았다(risk ratio inverse variance, 0.77; 95% confidence interval, 0.66~0.90; $P<0.01$). 반면 혈소판제제의 경우에는 PRP법이

0.96%, PAS를 적용하지 않은 BC법이 0.97%로 두 방법간 수혈이상반응 발생비율에 차이가 없었다($P=0.37$) [30].

4. 자동화장비를 이용한 혈액성분제제의 제조

BC법을 이용한 혈액성분제제 제조자동화장비(automated blood component separator)는 1980년대에 Compomat (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) 및 Optipress (Fenwal Inc, Lake Zurich, IL, USA) 등 1세대 반자동화 장비가 처음 소개된 후 장비 제조사의 인수합병 등의 과정을 거치며 현재에는 Optipress 등 일부 장비는 단종되었고, Compomat G5 (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany), TACSI (TerumoBCT, Lakewood, CO, USA) 등 3세대 장비들이 일부 글로벌 기업에 의해 상용화되어 시장을 선도하고 있다. 한편 LUXOmatic (Lmb Technologie GmbH, Schwaig, Germany)과 Gitto MONZA (Delcon SRL, Arcore MB, Italy) 등과 같은 장비가 일부 소규모 회사에 의해 소개되고 있고, Reveos system (TerumoBCT, Lakewood, CO, USA) 등과 같이 PRP법이 적용된 자동화장비도 상용화되어 있다(Table 3).

BC법을 사용하는 혈액성분제제 제조자동화장비에는 원심분리기와 성분분리기(component separator)가 통합되어 전혈의 원심분리부터 혈액성분의 분리까지 전 과정이 자동화되어 있는 완전 자동화장비와 성분분리 과정만 자동화되어 있는

Table 3. Automated blood processing devices for whole blood

Devices	Reveos [®] system	TACSI [®] system	CompoMat [®] G5	Fractionmatic Plus 2	Macopress Smart
Manufacturer	Terumo BCT	Terumo BCT	Fresenius Kabi	Grifols	macopharma
Processing method	Platelet-rich plasma	Buffy-coat	Buffy-coat	Buffy-coat	Buffy-coat
Automation	Fully automated	Fully automated	Semi-automated	Semi-automated	Semi-automated
Reference	Johnson et al. [31]	Lotens et al. [32]	Bontekoe et al. [33]	N/A	N/A

반자동화장비가 있다.

최근에 소개되고 있는 자동화장비는 기본적으로 혈액백 무균연결장치와 봉합기, 유속조절기 및 각종 센서들이 통합되어 원심 분리한 전혈로부터 혈액성분의 분리가 자동으로 이루어진다. 일반적으로 자동화장비를 이용하여 제조된 적혈구 및 혈소판제제의 품질은 수기법으로 제조했을 때보다 우수하였고, 제조되는 혈액성분제제의 용량도 수기법보다 일정하다는 연구결과가 보고되고 있다[5,33,34]. 이는 혈액성분제제의 제조를 규격화하고 표준화하는 데 상당한 이점이 있다. 또한 자동화장비를 사용하면 수기법에 의한 제조에 필요한 장비(e.g., plasma extractors, electric sealer etc.)의 종류와 수를 줄일 수 있어 제제실의 공간을 효율적으로 사용할 수 있고 제제시간의 단축, 작업원의 업무 부담 및 작업자 간 발생할 수 있는 변이와 사람의 실수에 의한 오류를 최소화할 수 있다. 더 나아가 자동화장비를 대한적십자사의 Blood Information Management System (BIMS) 또는 우리나라 외 기타 주요국에서 사용중인 제3자 소프트웨어인 ePROGESA (MAK-System, New York, NY, USA) 등과 같은 혈액정보 전산시스템과 연결하여 통합적으로 운영하여 관리할 수 있고, 제제과정 전반에 걸쳐 점검기록(audit-trail) 자료가 생성되므로 우리나라에서 2019년 1월 1일부터 모든 공급혈액원에 의무 적용된 제조 및 품질관리 기준(good manufacturing practice, GMP) 관련 ‘데이터완전성(data integrity)’ 등을 포함한 규제기관의 요구사항 충족에도 매우 유리한 측면이 있다.

운영적인 측면에서 반자동화장비의 경우 전용의 소모품이 필요하지 않으며 일반적으로 사용되고 있는 혈액백 사용이 가능하나, 완전자동화장비의 경우에는 특정 장비별로 전용의 소모품 세트와 특별히 고안된 혈액백이 필요하기 때문에 소모품 가격에 대한 부담과 독점 공급될 수밖에

없는 소모품의 안정적인 공급 대책이 필요하다.

BC법으로 전혈 유래의 혈액성분제제를 제조하기 위해 필요한 장비의 적정 대수 산정에는 1일 평균 헌혈량과 채혈장소부터 제제가 이루어지는 제제실까지 혈액 물류시스템이 가장 중요한 변수이다. 만약 반자동화장비를 사용하여 전혈 기준으로 연간 100,000단위를 처리하는 혈액원에서 채혈한 혈액을 익일유보하여 성분분리를 한다고 가정할 경우 6~7대 정도의 장비면 충분하나 채혈 후 8시간 이내에 성분분리를 한다고 하면 10대 이상의 장비가 필요할 수도 있다[14]. 또한 원심분리기와 성분분리기가 통합되어 있는 완전 자동화장비인 TACSI System과 같은 경우 장비 1대당 6단위의 수집백혈구연층(pooled buffy-coat)의 동시 처리가 가능하여 1시간 안에 최대 24단위의 수집혈소판제제를 제조할 수 있어 장비 1대당 처리량이 반자동화장비보다 우수하다.

결론

전 세계적으로 BC법을 통한 전혈 유래의 혈액성분제제 제조는 수많은 연구결과가 보고되었고, 유럽을 중심으로 한 많은 국가에서 이미 수십 년 전부터 시행되고 있어 그 안전성과 효율성은 충분히 입증되어 있다. BC법에 의한 혈액성분제제의 제조는 PRP법에 의한 제조방법에 비해 제한된 자원인 혈액 이용의 효율성 증대 및 혈액성분제제를 GMP 규제에 맞춰 일관되게 제조한다는 것을 검증하고 문서화하는 데 매우 유리하다. 또한 BC법을 사용하여 헌혈혈액을 익일유보하여 성분분리하는 방식을 적용하면 전국에 산재해 있는 혈액성분제제 제조소를 권역별로 통합하여 품질의 표준화 및 운영 효율성 증대를 기대해 볼 수 있으며, 아울러 혈액성분제제 품질시험의 통합 운영도 고려될 수 있을 것으로 생각된다.

혈액성분제 제조방식의 선택 및 기존방식에서 다른 방식으로의 전환은 혈액성분제제의 품질, 혈액 이용의 효율성, 제조비용 및 더 나아가 국가 혈액관리 정책에도 큰 영향을 미칠 수 있기 때문에 많은 연구와 신중한 검토가 이루어져야 한다. 2010년 Hong 등[35]은 BC법을 이용한 혈액성분제제의 제조를 국내에서 처음으로 시도하여 혈소판과 동결혈장제제의 회수율이 기존의 혈액성분제제 기준보다 높았음을 보고하였다. 그러나 이후 국내에서 BC법을 이용한 혈액성분제제의 제조에 관한 후속 연구나 제조방법의 전환에 관한 검토와 논의는 현재까지 미비한 실정이다. 따라서 우리나라에서 전혈 유래의 혈액성분제제 제조방식을 PRP법에서 BC법으로 전환하기 위해서는 BC법에 대한 후속 연구와 논의가 보다 활발히 진행되어야 하고, 관련 국내 법규의 개정, PF24 등과 같은 신규 혈액성분제제에 대한 규제기관의 품목허가 등 국내 도입을 위해 해결해야 할 과제들이 많다. 이를 위해서는 기획단계부터 품질위험관리(quality risk management, QRM)를 실시하여 세부적인 이행방안을 마련하여야 할 것이다. 또한, 혈액원 및 식품의약품안전처 등 규제기관 뿐만 아니라 실제 혈액성분제제를 사용하는 의료기관과 관련학회의 합의(consensus) 과정도 필요한 것으로 생각된다.

의료기술의 발전과 혈액관리 관련 환경변화에 따라 국가혈액관리 시스템의 체계적이고 선도적인 대응도 동반되어야 할 것이다. 이러한 관점에서 이제는 우리나라에서도 전혈 유래 혈액성분제제의 제조방법 선택에 대한 효율성과 타당성 검토 및 논의가 필요한 시점이라 생각된다.

요 약

전혈로부터 혈액성분제제의 제조는 혈소판풍

부혈장법 또는 백혈구연층법을 사용하여 제조할 수 있다. 각 나라별로 이들 두 가지 혈액성분제제 제조방법 중 선호하는 방법이 각기 다른데, 우리나라에서는 혈소판풍부혈장법을 사용하여 혈액성분제제를 제조하고 있는 반면 유럽에서는 백혈구연층법을 사용한다. 그러나 점점 더 많은 국가에서 자동화장비를 적용한 백혈구연층법을 사용함에 따라 현재 우리나라를 비롯한 일부 국가에서만 여전히 혈소판풍부혈장법을 사용하고 있다. 혈액성분제제 제조방식의 선택은 혈액성분제제의 안전, 품질, 혈액 이용의 효율성, 제조비용 등을 종합적으로 고려하여 결정하여야 한다. 이에 본 종설에서는 혈액성분제제 방법 중 혈소판풍부혈장법과 백혈구연층법을 비교하고 문헌적 고찰을 하였다.

References

1. Flatow FA Jr, Freireich EJ. The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma. *Blood* 1966;27:449-59
2. Pietersz RN, Loos JA, Reesink HW. Platelet concentrates stored in plasma for 72 hours at 22 degrees C prepared from buffycoats of citrate-phosphate-dextrose blood collected in a quadruple-bag saline-adenine-glucose-mannitol system. *Vox Sang* 1985;49:81-5
3. Yazer MH, Shaz B, Seheult JN, Apolseth TO, de Korte D, Devin G, et al. Trends in platelet distributions from 2008 to 2017: a survey of twelve national and regional blood collectors. *Vox Sang* 2020;115:703-11
4. Sheffield WP, Bhakta V, Jenkins C, Devine DV. Conversion to the buffy coat method and quality of frozen plasma derived from whole blood donations in Canada. *Transfusion* 2010; 50:1043-9

5. Cerelli E, Nocera M, Di Bartolomeo E, Panzani P, Baricchi R. Effect of adhesive properties of buffy coat on the quality of blood components produced with Top & Top and Top & Bottom bags. *Blood Transfus* 2015;13:265-73
6. Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, et al. Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion* 1990; 30:634-8
7. Heaton WA, Rebulli P, Pappalettera M, Dzik WH. A comparative analysis of different methods for routine blood component preparation. *Transfus Med Rev* 1997;11:116-29
8. O'Neill EM, Rowley J, Hansson-Wicher M, McCarter S, Ragno G, Valeri CR. Effect of 24-hour whole-blood storage on plasma clotting factors. *Transfusion* 1999;39:488-91
9. Lu FQ, Kang W, Peng Y, Wang WM. Characterization of blood components separated from donated whole blood after an overnight holding at room temperature with the buffy coat method. *Transfusion* 2011;51:2199-207
10. Levin E, Culibrk B, Gyöngyösy-Issa MI, Weiss S, Scammell K, LeFresne W, et al. Implementation of buffy coat platelet component production: comparison to platelet-rich plasma platelet production. *Transfusion* 2008;48:2331-7
11. Metcalfe P, Williamson LM, Reutelingsperger CP, Swann I, Ouwehand WH, Goodall AH. Activation during preparation of therapeutic platelets affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods. *Br J Haematol* 1997;98: 86-95
12. Bertolini F, Rebulli P, Porretti L, Murphy S. Platelet quality after 15-day storage of platelet concentrates prepared from buffy coats and stored in a glucose-free crystalloid medium. *Transfusion* 1992;32:9-16
13. Anderson NA, Gray S, Coppelstone JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, et al. A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997;7:33-9
14. van Delden CJ, de Wit HJ, Sibinga CT. Comparison of blood component preparation systems based on buffy coat removal: component specifications, efficiency, and process costs. *Transfusion* 1998;38:860-6
15. Alhumaidan H, Sweeney J. Current status of additive solutions for platelets. *J Clin Apher* 2012;27:93-8
16. Janetzko K, Klüter H, van Waeg G, Eichler H. Fully automated processing of buffy-coat-derived pooled platelet concentrates. *Transfusion* 2004; 44:1052-8
17. Scott E, Puca K, Heraly J, Gottschall J, Friedman K. Evaluation and comparison of coagulation factor activity in fresh-frozen plasma and 24-hour plasma at thaw and after 120 hours of 1 to 6°C storage. *Transfusion* 2009;49:1584-91
18. European Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare (EDQM). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 20th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2020:250-7
19. Cardigan R, Green L. Thawed and liquid plasma--what do we know? *Vox Sang* 2015;109:1-10
20. Sapiiano MRP, Jones JM, Savinkina AA, Haass KA, Berger JJ, Basavaraju SV. Supplemental findings of the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 2020;60 Suppl 2:S17-37
21. Högman CF, Engstrand L. Factors affecting growth of *Yersinia enterocolitica* in cellular blood products. *Transfus Med Rev* 1996;10:

- 259-75
22. Jenkins C, Ramírez-Arcos S, Goldman M, Devine DV. Bacterial contamination in platelets: incremental improvements drive down but do not eliminate risk. *Transfusion* 2011;51:2555-65
23. Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol* 2006;13:323-30
24. Murphy S. Platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005;45:634-9
25. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MRP, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, et al. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures - findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 2020;60 Suppl 2:S10-6
26. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood* 2019;133:1831-9
27. Siegenthaler MA, Schneider P, Vu DH, Tissot JD. Haemovigilance in a general university hospital: need for a more comprehensive classification and a codification of transfusion-related events. *Vox Sang* 2005;88:22-30
28. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton JG. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993;33:794-7
29. Muylle L, Wouters E, Peetermans ME. Febrile reactions to platelet transfusion: the effect of increased interleukin 6 levels in concentrates prepared by the platelet-rich plasma method. *Transfusion* 1996;36:886-90
30. Semple E, Bowes-Schmidt A, Yi QL, Shimla S, Devine DV. Transfusion reactions: a comparative observational study of blood components produced before and after implementation of semiautomated production from whole blood. *Transfusion* 2012;52:2683-91
31. Johnson L, Winter KM, Kwok M, Reid S, Marks DC. Evaluation of the quality of blood components prepared using the Reveos automated blood processing system. *Vox Sang*. 2013;105:225-35
32. Lotens A, Najdovski T, Cellier N, Ernotte B, Lambermont M, Rapaille A. New approach to 'top-and-bottom' whole blood separation using the multiunit TACSI WB system: quality of blood components. *Vox Sang* 2014;107:261-8
33. Bontekoe IJ, van der Meer PF, Mast G, de Korte D. Separation of centrifuged whole blood and pooled buffy coats using the new Compo-Mat G5: 3 years experience. *Vox Sang* 2014; 107:140-7
34. Pasqualetti D, Ghirardini A, Cristina Arista M, Vaglio S, Fakeri A, Waldman AA, et al. Blood component fractionation: manual versus automatic procedures. *Transfus Apher Sci* 2004;30: 23-8
35. Hong DJ, Choi S, Kim S, Kim HO, Park Q. Quality assessment of red blood cells, pooled platelets and frozen plasma processed by the buffy coat method. *Korean J Blood Transfus* 2010;21:254-65