대한적십자사 HLA 적합혈소판 헌혈자 등록 제도의 현황

김영빈¹ · 임아현² · 김태은¹ · 정철호³ · 박민희⁴ · 선지영¹ · 윤경원¹ · 이안교¹ · 윤미애¹

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 대한적십자사 혈장분획센터², 대한적십자사 충북혈액원³, 대한적십자사 대전세종충남혈액원⁴

Current Status of Korean Red Cross HLA-Matched Platelet Donor Registry

Yeongbin Kim, M.D.¹, A Hyun Lim, M.S.², Tae Eun Kim, M.S.¹, Chul Ho Jung, M.T.³, Minhui Park, M.T.⁴, Jiyeong Seon, M.T.¹, Kyoung Won Youn, M.S.¹, An Gyo Lee, M.T.¹, Miae Youn, M.D.¹

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross¹, Wonju; Plasma Fractionation Center, Korean Red Cross², Eumseong; Chungbuk Blood Center, Korean Red Cross³, Cheongju; Daejeon Sejong Chungnam Blood Center, Korean Red Cross⁴, Daejeon, Korea

HLA-matched platelet transfusion is required for patients with platelet refractoriness due to HLA alloimmunity. From 2013 to 2019, the Korean Red Cross has recruited 4,080 donors for HLA-matched platelets. The patient's HLA information should be submitted to the Korean Red Cross in accordance with the WHO HLA serologic specificities. When HLA-matched platelets are requested, the Korean Red Cross selects the appropriate donors based on Duquesnoy's matching grade classification (1977) and CREGs defined by Takemoto, Fuller, and Rodey (2007) and then contacts them to request blood donations. Platelets of HLA-matched donors are collected by apheresis and supplied to the hospital. To make this process more efficient, the Korean Red Cross introduced a systemic standard work procedure using a computer program for blood donor management and HLA matching. Owing to the extensive polymorphism of the HLA types, expansion of the donor pool would be required to supply HLA-matched platelets sufficiently. As the number of registered donors for HLA-matched platelets is limited, it should only be ordered when the indication criteria for its use are met. The Korean Red Cross is planning to study genotype-based matching strategies for patients with rare HLA types and receive patients' laboratory test results from medical institutions to evaluate the effectiveness of HLA-matched platelet transfusions. (*Korean J Blood Transfus* 2021;32:1-10)

Key words: HLA-matched platelet, Platelet refractoriness, Donor registry

Received on October 23, 2020. Revised on March 9, 2021. Accepted on March 12, 2021

Correspondence to: Miae Youn, M.D.

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

Tel: 82-33-811-0201, Fax: 82-33-811-0209, E-mail: cpyma@redcross.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1026-7086>

© 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 ©2021 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

사람백혈구항원(human leukocyte antigens, 이하 HLA) 동종면역에 의한 면역학적 혈소판수혈불응증 환자의 출혈을 방지하기 위해서는 HLA 적합 혈소판 제제를 수혈하는 것이 필요하다. 이에 대한적십자사에서는 2013년 12월부터 보건복지부 승인 하에 HLA 적합혈소판 헌혈자 관리체계 구축 연구를 진행하여 적합혈소판 헌혈자 등록제를 시작하였으며, 헌혈환급적립금과 지정기부금을 활용한 연구를 통해 2019년까지 4,080명의 등록 헌혈자를 모집하여 적합혈소판 헌혈자 데이터베이스를 확대하였다.

이렇게 구축한 HLA 적합혈소판 헌혈자 등록체계를 기반으로 하여 의료기관의 요청에 대해 적합혈소판 공급을 시작하였다. 2014년 2건의 적합혈소판 공급 의뢰에 대해 10단위의 HLA 적합혈소판 제제를 의료기관에 공급한 것을 시작으로 2015년 17건 143단위, 2016년 39건 372단위, 2017년 40건 319단위, 2018년 64건 326단위를 공급하였고 2019년에는 적합혈소판 공급량이 총 541단위에 이르는 등 HLA 적합혈소판 제제 요청 및 공급은 지속적으로 증가하고 있다.

본 종설에서는 대한적십자사 HLA 적합혈소판 헌혈자 등록제도 및 HLA 적합혈소판 공급체계의 현황을 중심으로 하여 적합혈소판 헌혈자 선별 및 혈액제제 공급 전반에 대해 서술하고 의료기관에서 유의할 점에 대해 안내하려 한다.

본론

1. 적합헌혈자 선별 및 공급

1) HLA 항원 정보 표기법

의료기관에서 환자와 적합한 HLA 유형을 갖는

헌혈자의 적합혈소판을 공급받기 위해서는 대한적십자사에 환자의 HLA-A, B 항원형에 대한 정보를 제공해야 한다[1,2]. HLA 동종면역에 의한 혈소판수혈불응증은 HLA 유전자 자체가 아닌 헌혈자 혈소판 표면에 존재하는 HLA-A, B 항원과 수혈자의 항-HLA 항체 간 면역반응에 의해 결정되므로, HLA-A, B 항원의 표현형(phenotype) 유형에 대한 정보가 필요하다.

HLA 항원의 혈청학적 반응성에 따른 표현형 정보는 세계보건기구 HLA 명명위원회(WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System)의 HLA 혈청학적 특이성(HLA serological specificity)을 기준으로 하며, 국립장기조직혈액관리원(KONOS)에 HLA 형별을 입력하는 방식과 다르다는 점을 유의해야 한다. 국립장기조직혈액관리원 보고방식은 HLA 유전형(genotype)의 처음 2자리(digit)를 표기하고 이 중 일부에 대해서만 괄호 안에 분리된 개별항원 특이성(split specificity)을 표기하는 방식으로, 혈청학적 특이성과는 다른 개념이다. 예를 들어 HLA 대립유전자(allele)가 A*02:03인 경우 이에 해당되는 혈청학적 특이성은 A203이나 국립장기조직혈액관리원 보고방식으로서는 A*02으로 표기된다. 환자의 HLA 유형에 대한 정보가 부정확하면 선별된 적합헌혈자 명단이 달라지므로, 세계보건기구 HLA 명명위원회의 HLA 혈청학적 특이성 기준에 따라 표기된 정보가 제공되어야 한다. 어떤 HLA 유전형이 어떠한 유형의 HLA 혈청학적 특이성을 발현하는지는 위 명명위원회에서 발간한 “Nomenclature for factors of the HLA system, 2010” 논문에서 수록된 표에 잘 정리되어 있으며, 해당 논문은 전체 공개가 되어 있어 펍메드(pubmed) 검색을 통해 쉽게 확인할 수 있다[3].

2) 적합헌혈자 적합도 등급 및 교차반응군 기준

환자와 적합한 HLA 유형을 갖는 적합헌혈자의

선별은 1977년 Duquesnoy가 제시한 적합도 등급 기준에 의거하여 이루어진다[4]. Duquesnoy의 기준은 헌혈자와 환자(수혈자) 간 HLA 항원의 혈청학적 특이성을 비교하여 서로 일치하는 정도에 따라 적합도 등급을 나누고 그중 A 등급부터 B2X 등급까지 6단계를 적합혈소판으로 선정하며, 각 등급의 정의는 Table 1과 같다. 이러한 HLA 적합혈소판 적합도 등급 기준은 1987년 타 연구자들에 의해서도 소개되었으며[5], 대한적십자사의 HLA 적합혈소판 공급 과정에서도 A, B1U, B2U, B1X, B2UX, B2X 적합도 등급에 해당하는 헌혈자를 적합헌혈자로 선별하게 된다. 이 중 A, B1U, B2U 적합도 등급은 헌혈자가 가진 HLA-A,

B 항원 유형이 수혈자에 모두 존재하여 기능적인 일치 단위(functionally identical unit)라고 하며 혈소판 수혈 효과가 가장 좋은 것으로 알려져 있다 [1,6].

한편 B1X, B2UX 및 B2X 등급의 경우는 헌혈자의 HLA-A, B 항원 4개 중 1개 또는 2개가 수혈자의 HLA 항원과 교차반응(cross reactive) 관계에 해당되며, 여기서 적용되는 교차반응군(cross reactive group, CREG) 분류는 연구자의 판단에 따라 그룹의 세분화나 각각의 그룹에 속하는 HLA 항원들의 종류가 조금씩 달라질 수 있다. 1991년 Fuller, 1994년과 1997년에 Rodey, 1997년과 2000년에 Takemoto(UCLA)가 각각 교차반응군 분류를 제시한 바 있으나, 세 연구자의 분류 모두 1997년 이후에 규명된 HLA 혈청학적 특이성이 누락되어 있거나 광항원 특이성(broad specificity)으로부터 나뉘어진 개별항원 특이성(narrow or split specificity)의 개념이 교차반응군 분류에서 제대로 정리되어 있지 않은 문제점들이 존재한다 [7,8]. 이후 2007년에 Takemoto, Fuller, Rodey가 함께 참여하여 발표한 논문에서 세계보건기구가 명명한 HLA 혈청학적 특이성의 대부분이 포함되고 광항원 특이성과 개별항원 특이성의 개념이 잘 반영된 교차반응군 분류표가 제시되었으며, 이 기준에서는 HLA 혈청학적 특이성들을 총 9개의 그룹으로 분류하고 있다[9]. 대한적십자사에서는 이 교차반응군 분류표를 HLA 적합혈소판 헌혈자 선별 기준으로 사용하고 있는데, 다만 헌혈자의 HLA-A항원은 수혈자의 HLA-A항원과만, 헌혈자의 HLA-B 항원은 수혈자의 HLA-B항원과만 교차반응군 관계를 적용하고 있으며 HLA-A와 HLA-B항원 간에는 교차반응군 관계를 고려하지 않고 있다. 더하여 연관항원 특이성(associated antigen)의 경우에는 1997년 Takemoto (UCLA)의 분류를 참고하여 교차반응군 기준을 적용하고 있다.

Table 1. Grading of HLA matched platelets

Grade	Antigen specificities included
A	HLA identical; All four antigens in the donor identical to those of the recipient
B1U	All antigens identical; Only three antigens detected in the donor; all present in the recipient
B2U	All antigens identical; Only two antigens detected in the donor, both present in the recipient
B1X	Three donor antigens identical to the recipient; Fourth cross-reactive with one of those of the recipient
B2UX	Only three antigens detected in the donor; Two identical with the recipient Third cross-reactive with one of those of the recipient
B2X	Two donor antigens identical to the recipient; Third cross-reactive with one of those of the recipient Fourth cross-reactive with one of those of the recipient
C	One antigen mismatch, out of CREG
D	Two antigen mismatch, out of CREG

3) 적합헌혈자 섭외 및 적합혈소판 공급 체계

적절한 적합헌혈자가 선별되면, 해당 헌혈자들이 이미 헌혈한 재고혈액이 있을 경우에는 이를 먼저 공급하게 되며 재고혈액이 없는 경우에는 등록헌혈자 섭외, 예약 및 헌혈 과정을 거쳐 적합혈소판을 공급하게 된다. HLA가 적합하나 ABO가 불일치하는 적합혈소판 제제의 경우에도 수혈 24시간 뒤 혈중 혈소판 수치가 약 23%의 감소만 보이는 것으로 알려져 있어, ABO 혈액형이 일치하는 적합혈소판 헌혈자 확보가 불가능한 경우에는 ABO가 불일치하더라도 HLA가 적합한 혈소판 제제를 HLA 동종면역에 의한 혈소판수혈불응증 환자에게 수혈해 볼 수 있다[10,11]. 한편, HLA 적합혈소판 제제에 포함된 림프구가 수혈에 의한 이식편대숙주병(GVHD)을 유발할 수 있으므로, 수혈 전 반드시 방사선조사(irradiation)가 필요하다[11-13].

의료기관에서 HLA 적합혈소판 공급을 요청할 때에는 “HLA 적합 성분채혈혈소판 공급 요청 서식”을 작성하여 해당지역 대한적십자사 혈액원에 제출한다. 접수된 HLA 적합혈소판 공급 요청에 대해 대한적십자사에서는 적합헌혈자를 선별하

고 헌혈이 가능한 헌혈자를 섭외하여 예약헌혈을 진행한 후 채혈된 맞춤혈액제제를 지정된 의료기관에 공급한다(Fig. 1). 대한적십자사에서는 정확하고 효율적인 HLA 적합혈소판 공급을 위하여 적합헌혈자 선별 및 섭외, 채혈 및 공급과 관련된 전체 업무 전반에 대해 전산 프로그램을 활용한 체계화된 업무 절차 및 시스템을 구축하였으며, 2020년 1월부터 정식 운영을 시작하였다.

2. 적합혈소판 등록헌혈자 규모의 중요성

1) HLA 다형성과 등록헌혈자 규모

HLA 적합혈소판을 필요로 하는 환자들은 많은 경우 장기간에 걸쳐 반복적으로 적합혈소판 제제를 수혈해야 하므로 환자에게 적합한 HLA 유형을 갖는 헌혈자를 충분히 확보하는 것이 필요하다. HLA는 사람이 가지고 있는 유전자 중 가장 심한 다형성을 나타내는데[13], 1987년 Takahashi 등[14]은 일본인의 HLA 표현형 분포 조건 하에서는 등록헌혈자 규모가 1,000명일 경우 ABO 혈액형을 고려하지 않고 가장 낮은 적합도 등급까지 포함하여 최소 5명의 적합헌혈자를 찾을 수 있는 경우가 환자의 약 90%라고 계산하였다. 이는 바

Fig. 1. Workflow of KRC HLA-matched platelet supply.
Abbreviations: BIMS, Blood Information Management System.

꾸어 말하면 등록헌혈자 규모가 1,000명일 경우 약 10%의 환자에서는 ABO 혈액형을 고려하지 않고도 적합헌혈자를 5명 이상 확보할 수 없다는 이야기이다. 등록헌혈자의 pool이 확대될수록 대다수의 환자에서 적합헌혈자를 충분히 확보할 수 있게 되며, 헌혈자 수가 5,000명에서 1만 명으로 증가할수록 대부분의 환자에서 적합혈소판 헌혈자를 5명 이상 확보할 수 있게 되는 것으로 산출되었다.

이는 ABO 혈액형 일치 여부나 헌혈자에게 헌혈을 요청했을 때 실제 헌혈로 이어지는 비율 등은 추정 과정에 반영되지 않은 계산값이다. 이러한 사항들도 함께 고려할 경우 25~45%로 보고된 바 있는 헌혈 요청 성공률을 비교적 높은 수치인 40%로 가정하더라도 ABO 혈액형이 일치하는 적합헌혈자를 5명 이상 확보할 수 있는 환자의 비율이 90%까지 이르기 위해서는 최소 1만 명에서 1만 5천 명의 등록헌혈자가 확보되어야 한다 [1,14,15].

한국인의 HLA 표현형 빈도는 일본인과 유사한 것으로 알려져 있어[13], HLA 유형별 빈도에 따라 필요한 등록헌혈자 규모는 이와 비슷할 것으로 예상된다. 한편 헌혈자 섭외 성공률의 경우 대한적십자사의 HLA 적합혈소판 공급 경험에서는 선별된 등록헌혈자에게 전화 연락 시 연결이 되는 경우(응답률)가 약 40~50% 정도이고, 통화가 연결된 헌혈자라 하더라도 실제 헌혈까지 이어지려면 평균 4~5명과 상담을 진행해야 적합혈소판 1단위를 공급할 수 있다는 것이 현장을 통해 확인되고 있다. 이러한 상황을 반영하면 4만 명 이상의 적합혈소판 등록헌혈자를 확보하는 것이 바람직하다.

2) 대한적십자사에서의 경험

적합혈소판 등록헌혈자 풀(pool)을 확대하는 것은 공급하는 혈액제제의 적합도 향상에 중요하다.

다. 적합헌혈자 선정 기준의 정립이 완료된 2017년 9월 이후 2018년 4월까지 한국인 환자에 대하여 요청된 적합혈소판 공급 의뢰 30건을 분석하였을 때, ABO 혈액형을 고려하지 않을 경우 헌혈자와 환자의 모든 HLA-A, B 항원형이 일치하는 A 적합도 등급 헌혈자는 등록헌혈자 규모가 1,029명일 때는 평균 1.17명이었으나 2,685명으로 확대되면 2.75배 증가한 평균 3.21명의 적합헌혈자를 확보할 수 있었다. 또한 헌혈자(donor)의 HLA-A, B 항원형이 모두 수혈자(recipient)가 가지고 있는 HLA 항원 유형에 해당하는 A, B1U, B2U 등급인 헌혈자의 수도 환자 1명당 평균 4.7명에서 11.9명으로 2.53배 증가하였다. 수혈자의 HLA-A, B항원과 같은 교차반응군에 속해있는 HLA 유형이 헌혈자에게 하나 존재하는 B1X와 B2UX 등급까지 고려할 경우에는 평균 적합헌혈자 수가 41.70명에서 107.51명으로 2.58배 증가하였다. 등록헌혈자 규모가 2,685명일 때 이 30건의 공급 의뢰에서 ABO 혈액형도 일치하는 적합헌혈자 수의 평균은 A등급이 0.93명, A, B1U, B2U 등급이 3.27명이었고 A부터 B2UX 등급까지는 27.13명이었다.

그런데 등록헌혈자 pool이 충분하지 않을 경우 환자가 드문 빈도의 HLA 유형을 가지고 있거나 장기간에 걸쳐 다량의 적합혈소판을 필요로 할 경우에는 헌혈자 확보에 어려움을 겪을 수 있다. 위 30건의 공급 경험에서 환자 1명당 적합혈소판 제제의 평균 공급량은 8.6단위였으며, 1명의 환자가 재원기간 동안 50단위 이상의 적합혈소판 제제를 필요로 하여 30명 이상의 등록헌혈자가 섭외되어야 했던 사례도 다수 존재하였다. 그런데 이 30건 중에서 가장 낮은 B2X 적합도 등급까지 조사하여도 ABO가 일치하면서 HLA도 적합한 헌혈자가 총 8명 미만인 경우가 1건 존재하였으며, 16명 미만인 경우는 2건이었다. 또한 교차반응군 관계에 있는 HLA-A, B 항원이 하나 이상

Table 2. Number of cases that the patients could not find at least 1, 8, or 16 compatible donors

HLA match grade (pool size=2,685)	HLA compatible* Donor n=0	HLA compatible* Donor n<8	HLA compatible* Donor n<16
Grade A	8 cases (27%)	27 cases (90%)	29 cases (97%)
A+B1U+B2U (functionally identical unit)	5 cases (17%)	15 cases (50%)	21 cases (70%)
A+B1U+B2U+B1X+B2UX	0 cases (0%)	1 case (3%)	4 cases (13%)
A+B1U+B2U+B1X+B2UX+B2X	0 cases (0%)	0 cases (0%)	0 cases (0%)
HLA match grade (pool size=2,685)	ABO identical HLA compatible Donor n=0	ABO identical HLA compatible Donor n<8	ABO identical HLA compatible Donor n<16
Grade A	17 cases (57%)	30 cases (100%)	30 cases (100%)
A+B1U+B2U (functionally identical unit)	10 cases (33%)	26 cases (87%)	30 cases (100%)
A+B1U+B2U+B1X+B2UX	0 cases (0%)	10 cases (33%)	14 cases (47%)
A+B1U+B2U+B1X+B2UX+B2X	0 cases (0%)	1 case (3%)	2 cases (7%)

*Not considering ABO blood type.

존재하는 B1X, B2UX, B2X등급의 경우 많게는 40%까지 수혈 효과가 만족스럽지 못한 것으로 보고되고 있는데[1,16], 이보다 높은 A, B1U, B2U 적합도 등급이면서 ABO 혈액형도 일치하는 적합헌혈자는 30건 모두에서 16명 미만이었고 26건에서는 8명 미만이었으며, 전혀 찾을 수 없는 경우도 10건이었다. 이 중 5건에서는 ABO 혈액형을 고려하지 않더라도 A, B1U, B2U 등급 헌혈자가 존재하지 않았다. 이렇게 30건의 공급 사례 중 일정 적합도 등급 이상의 적합헌혈자가 1명, 8명, 16명 미만이었던 경우를 ABO를 고려하지 않았을 때와 고려하였을 때 각각에 대하여 정리하면 Table 2와 같다. 적합한 헌혈자를 찾더라도 실제 헌혈로 이어지는 경우는 훨씬 적다는 것을 고려하면 앞으로 등록헌혈자의 규모를 지속적으로 확대하는 것이 필요하다.

3. 적합혈소판 공급 요청 시 의료기관 유의 사항

의료기관에서 HLA 적합혈소판 공급 신청을 고

려할 때 중요한 점은 HLA 적합혈소판의 적응증인 경우에만 공급을 요청해야 한다는 점이다. 적합혈소판 등록헌혈자는 한정된 헌혈자원으로, 섭외를 받은 등록헌혈자는 개인적인 일보다 우선적으로 헌혈에 참여하게 되며, 한 번 헌혈을 하고 나면 2주 후 다음 헌혈 가능시기까지는 해당 환자에게서 반복적으로 요청이 들어오거나 적합혈소판 제제를 반드시 필요로 하는 다른 환자가 발생하더라도 헌혈 참여가 불가능해진다. 또한 혈액원의 경우 적합헌혈자 섭외부터 혈액제제 공급까지 투입되는 인력들이 다른 업무보다 최우선적으로 적합혈소판 업무에 많은 노력과 시간을 소모하고 있으므로, HLA 적합혈소판 제제의 적응증인 경우에만 공급을 요청하여야 한다.

이를 위해서는 먼저 환자가 혈소판수혈불응증이 맞는지 검사를 통해 객관적으로 확인하여야 한다. 단순히 일반 혈소판제제 수혈 후 반응이 기대에 미치지 못한다는 주관적인 판단은 바람직하지 않으며, 적어도 2회 이상의 순차적인 혈소판

수혈에서 수혈 1시간 후의 교정 혈소판 수 증가 (corrected count increment)를 계산하여 연속 2회 $5,000 \sim 7,500/\mu\text{L}/\text{m}^2$ 이하로 혈소판수혈불응증 환자에 해당하는지 확인이 필요하다[11,17-19].

다음으로는 비면역학적 원인을 배제하고 면역학적 혈소판수혈불응증인지 확인하여야 한다. 혈소판수혈불응증 환자들의 80% 이상에서 비면역학적 원인이 관여하는 것으로 알려져 있으며 [1,20-22], 이 경우 발열, 패혈증, 출혈, 약물, 비장 비대, 파종성혈관내응고 등의 유발원인을 교정하면 혈소판수혈불응증이 해소되나, 유발원인이 지속되는 경우에는 적합혈소판 제제를 수혈해도 비면역학적 기전에 의해 파괴되어 버린다. 2019년 Kreuger 등[23]은 항-HLA 항체 선별검사 양성인 환자에게만 HLA 적합혈소판 수혈이 효과가 있으며, 항-HLA 항체가 음성인 환자에서는 일반 혈소판제제와 비교 시 수혈 효과의 차이가 없음을 보고하였다. 또한 HLA 적합혈소판의 수혈 효과가 있는지 시도해보는 방식으로 면역학적 수혈불응증 여부를 판단하는 것은 적합혈소판 제제가 필요한 다른 환자에게 수혈될 기회를 박탈하기에 매우 부적절한 방법이다. 따라서 적합혈소판 공급 요청 전 필수적으로 혈소판수혈불응증을 유발하는 비면역학적 원인들을 모두 확인하고 배제하여야 하며, 항-HLA 항체 선별검사 및 동정검사 등을 시행하여 면역학적 혈소판수혈불응증 원인의 대부분을 차지하는 항-HLA 항체에 의한 혈소판수혈불응증에 부합하는지 확인한 후 HLA 적합혈소판의 적응증일 경우에만 공급을 요청하여야 한다.

4. 향후 계획

대한적십자사에서는 헌혈자와 수혈자의 HLA 혈청학적 특이성 정보를 바탕으로 적합헌혈자를 선별하고 있다. 이는 지난 50여 년간 세계 각국에

서 연구 결과가 축적되고 그 효용성이 확인되어 널리 적용되고 있는 적합헌혈자 선별 방식이며, 헌혈자와 환자 간의 HLA 적합성 여부가 헌혈자 혈소판 표면의 HLA 항원과 수혈자의 항-HLA 항체 간 면역반응의 양상에 의해 결정된다는 측면에서도 타당성이 있는 방식이다.

그런데 매우 드물거나 최근에 발견되어 표현형 정보가 알려져 있지 않은 HLA 유전형의 경우에는 이렇게 혈청학적 특이성을 기반으로 한 적합헌혈자 선별 방식을 적용하는 것이 곤란할 수 있다. 이러한 상황에 대해 HLA 유전형을 기반으로 하여 헌혈자와 환자 간의 적합성 여부를 확인하고 헌혈자를 선별할 수 있는 방안(genotype or allele based matching)이 최근 20여 년간 연구 및 도입되어 왔다[24-29]. 이에 대한적십자사에서도 현재의 혈청학적 특이성 기반 적합헌혈자 선별 방식에 더하여 유전형 기반 적합헌혈자 선별 방법을 추가적으로 활용할 수 있는 방안에 대해서 추후 고찰해 나가려 한다.

또한 대한적십자사에서는 HLA 등록헌혈자 모집을 위한 차기 연구를 진행하면서 적합혈소판 공급과정에 대한 수혈관리위원회 자문의견에 따라 다양한 환자에게 HLA 적합혈소판을 다 회에 걸쳐 수혈한 경험이 있는 몇몇 의료기관들의 협력 하에 적합혈소판 공급 요청 시 및 수혈 후의 환자 검사 결과를 해당 의료기관으로부터 제출받는 절차를 시범적으로 운영할 계획이다. HLA 적합혈소판 공급 요청 시에 면역학적 원인의 혈소판수혈불응증 여부를 확인하기 위한 항-HLA 항체 검사 결과와 일반 혈소판제제 수혈 전후 혈소판 수치 등 환자 상태에 대한 정보를 HLA 적합혈소판 공급 관련 정보 제출 요청서를 통해 대한적십자사에 제출하도록 하며, 적합도 등급별 적합혈소판 수혈 효과 평가를 위해 HLA 적합혈소판 제제 수혈 1시간 후 환자의 혈소판 수

치를 확인한 검사 결과를 의료기관으로부터 피드백(feedback)으로 제출받을 예정이다. 이를 통해 향후 위와 같은 절차의 정례화 필요성을 확인하고 그 방안을 모색해나갈 계획이다.

결론

본 종설을 통해 HLA 적합혈소판 헌혈자 선별 기준 및 공급 절차, HLA 다형성에 따른 적합혈소판 등록헌혈자 규모의 중요성, 적합혈소판 공급 요청 시 의료기관 유의 사항 등에 대하여 대한적십자사 HLA 적합혈소판 헌혈자 등록제도 및 공급체계의 현황을 중심으로 살펴보았다. HLA의 높은 다형성을 고려할 때 적시에 원활하게 적합혈소판을 공급하기 위해서는 등록헌혈자 규모를 지속적으로 확대해 나가는 것이 필요하다.

요약

HLA 동종면역에 의한 혈소판수혈불응증 환자에게는 HLA 적합혈소판 제제를 수혈하여야 한다. 대한적십자사에서는 2019년까지 4,080명의 등록헌혈자를 모집하여 HLA 적합혈소판 제제를 공급하고 있다. HLA 적합혈소판 공급을 요청하기 위해서는 환자의 HLA-A, B 항원에 대한 정보를 대한적십자사에 제공해야 하며, 이는 세계보건기구(WHO) HLA 명명위원회의 HLA 혈청학적 특이성(HLA serological specificity)을 기준으로 한다. 적합혈소판 헌혈자 선별은 1977년 Duquesnoy가 제시한 적합도 등급 기준 및 2007년 Takemoto, Fuller, Rodey가 발표한 교차반응군 분류에 의거하여 이루어지며, A, B1U, B2U, B1X, B2UX 및 B2X 적합도 등급의 헌혈자들이 적합헌혈자로 선정된다. HLA 적합혈소판 공급이 요청되면 대한적십자사에서는 적합헌혈자를 선별하고 섭외하

여 예약헌혈을 진행한 후 채혈된 혈액을 의료기관에 공급한다. 대한적십자사에서는 보다 효율적인 공급 체계 구축을 위해 전산 프로그램을 활용한 체계화된 HLA 적합혈소판 공급 업무 절차를 2020년 1월부터 정식 운영하고 있다. HLA의 극도로 높은 다형성을 고려할 때 적합도가 높은 혈소판을 적시에 원활히 공급하기 위해서는 등록헌혈자를 지속적으로 확대해나가는 것이 필요하다. 적합혈소판 등록헌혈자는 한정된 헌혈자원임으로 HLA 적합혈소판 제제의 적응증인 경우에만 공급을 요청하여야 하며, 이를 위해서는 검사를 통해 혈소판수혈불응증 환자가 맞는지 객관적으로 확인하고 비면역학적 원인을 배제하여야 한다. 추후 대한적십자사에서는 혈청학적 특이성에 기반한 적합헌혈자 선별 방식에 더하여 드문 HLA 유형에도 적용할 수 있는 유전형 기반 적합헌혈자 선별 방법을 추가적으로 활용할 수 있는 방안에 대해 모색하려 하며, 면역학적 원인의 혈소판수혈불응증 여부를 확인하고 적합도 등급별 적합혈소판 수혈 효과를 평가하기 위해 적합혈소판 공급 요청 시 및 수혈 후 환자 상태에 대한 검사 결과를 의료기관으로부터 제출받는 절차를 시범적으로 운영할 계획이다.

References

1. Kwon SY, Lee SA, Lim AH, Cho NS, Jung CH, Yang JH, et al. Korean red cross HLA-matched platelet donor registry. Korean J Blood Transfus 2015;26:291-9
2. Datema G, Stein S, Eijssink C, Mulder A, Claas FH, Doxiadis II. HLA-C expression on platelets: studies with an HLA-Cw1-specific human monoclonal antibody. Vox Sang 2000;79:108-11
3. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature

- for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 2010;75:291-455
4. Duquesnoy RJ, Filip DJ, Rodey GE, Rimm AA, Aster RH. Successful transfusion of platelets "mismatched" for HLA antigens to alloimmunized thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1977; 2:219-26
5. Heal JM, Blumberg N, Masel D. An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood* 1987;70:23-30
6. Moroff G, Garratty G, Heal JM, MacPherson BR, Stroncek D, Huang ST, et al. Selection of platelets for refractory patients by HLA matching and prospective crossmatching. *Transfusion* 1992; 32:633-40
7. Park MH, Han TH, Han KS, Ahn HS, Choi KH. Establishment of an HLA-matched platelet donor registry for the management of patients with platelet refractoriness. *Korean J Blood Transfus* 1999;10:203-14
8. McKenna RM, Takemoto SK. Improving HLA matching for kidney transplantation by use of CREGs. *Lancet* 2000;355:1842-3
9. Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK, Thompson J, Davies SM, Fuller TC, et al. HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4064-70
10. Duguesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, Aster RH. ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979;54:595-9
11. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008;142:348-60
12. Grishaber JE, Birney SM, Strauss RG. Potential for transfusion-associated graft-versus-host disease due to apheresis platelets matched for HLA class I antigens. *Transfusion* 1993;33:910-4
13. Han KS, Park KU, Song EY. *Transfusion medicine*. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:233-46
14. Takahashi K, Juji T, Miyazaki H. Determination of an appropriate size of unrelated donor pool to be registered for HLA-matched platelet transfusion. *Transfusion* 1987;27:394-8
15. Bolgiano DC, Larson EB, Slichter SJ. A model to determine required pool size for HLA-typed community donor apheresis programs. *Transfusion* 1989;29:306-10
16. McFarland JG, Anderson AJ, Slichter SJ. Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol* 1989;73:380-6
17. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultra-violet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997;337:1861-9
18. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000;14: 180-96
19. Han KS, Park KU, Song EY. *Transfusion medicine*. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:52-3
20. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens* 2012;79:237-45
21. Sacher RA, Kickler TS, Schiffer CA, Sherman LA, Bracey AW, Shulman IA; College of American Pathologists. Transfusion Medicine Resource Committee. Management of patients refractory to platelet transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:409-14
22. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative impor-

- tance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang* 1994;66:200-5
23. Kreuger AL, Mäkelburg ABU, Somers JAE, Tomson B, van de Watering LMG, van der Bom JG, et al. HLA-matched platelet transfusions are effective only in refractory patients with positive HLA antibody screening. *Transfusion* 2019;59:3303-7
24. HLAMatchmaker. <http://www.epitopes.net/> [Online] (last visited on 9 Mar 2021)
25. Duquesnoy RJ, Witvliet M, Doxiadis II, de Fijter H, Claas FH. HLAMatchmaker-based strategy to identify acceptable HLA class I mismatches for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transpl Int* 2004;17:22-30
26. Nambiar A, Duquesnoy RJ, Adams S, Zhao Y, Oblitas J, Leitman S, et al. HLAMatchmaker-driven analysis of responses to HLA-typed platelet transfusions in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 2006;107:1680-7
27. Duquesnoy RJ. Structural epitope matching for HLA-alloimmunized thrombocytopenic patients: a new strategy to provide more effective platelet transfusion support? *Transfusion* 2008;48:221-7
28. Brooks EG, MacPherson BR, Fung MK. Validation of HLAMatchmaker algorithm in identifying acceptable HLA mismatches for thrombocytopenic patients refractory to platelet transfusions. *Transfusion* 2008;48:2159-66
29. Pai SC, Lo SC, Lin Tsai SJ, Chang JS, Lin DT, Lin KS, et al. Epitope-based matching for HLA-alloimmunized platelet refractoriness in patients with hematologic diseases. *Transfusion* 2010;50:2318-27