

코로나바이러스감염증-19에서의 회복기혈장치료 시 고려사항

노주혜¹ · 김현미² · 김준년² · 김신영¹ · 김현옥¹

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 질병관리본부 혈액안전감시과²

Practical Considerations in Convalescent Plasma Therapy for Coronavirus Disease 2019

Juhye Roh, M.D.¹, Hyun Mi Kim, B.S.², Jun Nyun Kim, M.D.², Sinyoung Kim, M.D.¹, Hyun Ok Kim, M.D.¹

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul; Division of Human Blood Safety Surveillance, Korea Centers for Disease Control and Prevention², Cheongju, Korea

Convalescent plasma therapy has been used to achieve passive immunization against diverse infectious agents by administering pathogen-specific antibodies. Coronavirus disease 19 (COVID-19), which originated in Wuhan, China, has recently become a major concern all over the world. There are no specific treatment recommendations for COVID-19 because of the lack of knowledge and evidence about this virus. Convalescent plasma therapy can be used as an empirical and investigational treatment for COVID-19, and so we briefly describe the main issues related to convalescent plasma therapy from the perspective of transfusion medicine. (*Korean J Blood Transfus* 2020;31:67-69)

Key words: Convalescent plasma, COVID-19, Passive immunization

회복기혈장치료(convalescent plasma therapy)는 특정 병원체 감염 후 완치 판정을 받은 공여자로부터 혈장을 채혈하여 환자에게 주입하는 술식으로 약물치료법이 정립되지 못한 감염증 환자에게 중화 항체를 직접 주입하는 수동면역(passive immunization) 치료법의 대표적인 예이다. 회복기혈장치료는 과거 성홍열(scarlet fever), 백일해(pertussis)와 같은 세균 감염증을 비롯하여, 스페인 독감, 흥역(measles), 수두(chickenpox) 등과 같은 바이러스 감염증에서 시도되었다[1]. 최근 들어 에볼

라바이러스 감염증, 중증급성호흡기증후군(Severe acute respiratory syndrome, SARS), 중동호흡기증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS) 등의 치료에도 쓰였다[2-4]. 국내에서도 중동호흡기증후군 유행 당시 소수의 중증 환자에게 회복기 혈장치료가 시도되었으며[5-7], 이에 대한수혈학회와 질병관리본부 공동으로 메르스 완치자 혈장 채혈지침을 마련한 바가 있다(2016년 1월 제정). 최근 SARS-CoV-2에 의한 코로나바이러스감염증-19 (COVID-19)의 전세계적 유행이 발생하여 회복기

Received on March 21, 2020. Revised on April 1, 2020. Accepted on April 15, 2020

Correspondence to: Sinyoung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-2452, Fax: 82-2-364-1583, E-mail: sykim@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2609-8945>

© 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

혈장치료가 다시 시도되고 있어[8,9], 회복기혈장치료의 주요 고려사항을 공여자 선정, 혈장 채혈 및 수혈로 구분하여 검토하였다.

공여자는 COVID-19 병력을 제외한 통상적인 헌혈자 문진, 건강진단 및 수혈전파성감염에 대한 검사를 통하여 적격으로 판정된 자 중에서 선택될 수 있다. 현재 COVID-19에서의 헌혈보류기간(donor deferral period)은 국가별로 상이하여, 증상 소실 및 치료중단 시점을 기준으로 2주(영국), 4주(미국), 또는 3개월(국내)로 설정되어 있다 [10,11]. 하지만, 기존의 문헌에 따르면 회복기혈장 내 중화항체의 역가가 높을수록 치료 효과가 우수한 것으로 보고되었고[5], 공여자의 감염 당시 증상이 심할수록 높은 항체 역가를 보이고, 완치 이후 시간이 경과됨에 따라 항체 역가가 지속적으로 감소하는 점을 감안하여야 한다[12]. 따라서, 비록 헌혈보류기간(국내 기준 3개월)이 경과하지 않았지만, 증상 소실 및 치료중단 시점을 기준으로 14일이 경과한 완치자를 대상으로 하는 것이 바람직하다. 미국 식품의약품안전처가 최근 발표한 회복기혈장의 긴급사용승인에서도 증상 소실 후 최소 14일 경과한 공여자를 대상으로 채집하도록 하였다[13].

혈장 채혈 시점의 COVID-19 완치 여부는 공여자의 의무기록 검토, 문진 및 건강진단을 통하여 다시 한번 확인하여야 하며, 증상 소실 및 치료중단 시점을 기준으로 28일이 경과하지 않은 공여자의 경우에는 호흡기 검체의 SARS-CoV-2 RT-PCR 검사를 시행하여야 한다. 임신력이 있는 여성 공여자의 경우 수혈관련급성폐손상이 발생할 수 있으므로 가능한 여성 공여자는 피하는 것이 바람직하며, 불가피하게 선택할 경우 HLA 항체 음성임을 확인하여야 한다. 또한, 공여자와 환자의 ABO 혈액형은 동일하거나 적합(matched)한 조합을 선택하여야 하며, 불가피하게 ABO 부적합

(mismatched) 혈장을 사용하는 경우 용혈성수혈 부작용 발생에 대하여 주의를 기울여야 한다.

회복기혈장은 전혈 채혈 후 원심분리를 통해 혈장을 추출하거나 성분채집기를 통해 혈장성분 채집을 할 수 있으나, 최대 550 mL의 혈장을 반복적으로 채혈할 수 있는 혈장성분채집이 더 바람직하다. 혈장성분채집은 현재 국내 의료기관에서 보유하고 있는 혈액성분채집기로 가능하며, 채집된 혈장은 1~6°C에서 보관하여 최대한 신속히 사용하거나, 동결혈장(frozen plasma)으로 간주하여 -18°C 이하에서 1년간 보관이 가능할 수 있으나 회복기혈장의 보관 방법에 대한 구체적인 연구는 진행되지 못하였다[14]. 회복기혈장을 수혈하는 방법도 구체적인 근거가 없으나 에볼라 바이러스 감염증에서의 회복기 혈장 사용에 관한 세계보건기구 가이드라인에 따르면, 각 200~250 mL의 회복기혈장을 2회에 걸쳐 수혈하고, 매 수혈시마다 최초 15분내에는 환자의 활력징후와 수혈부작용 발생여부를 면밀히 관찰하면서 1~4시간 이내에 수혈을 종료하도록 권고하고 있다[14].

치료방법이 정립되지 못한 COVID-19 환자에서의 회복기혈장치료는 환자의 예후와 병의 경과에 도움을 줄 수 있는 치료법으로 언급되고 있으나, 시험적 치료(investigational treatment)의 일환으로 공여자, 환자, 시술자의 안전성을 최우선으로 고려하여 시행되어야 한다. 또한, 회복기혈장치료의 과학적 근거 수집을 위하여 공여자 및 환자의 관련 정보와 연구용 검체가 수집되어 향후 후향적 조사분석 연구가 이루어질 필요가 있다.

References

1. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumentano GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic

- tool? *Blood Transfus* 2016;14:152-7
2. van Griensven J, Gallian P, de Lamballerie X. Convalescent plasma and the dose of Ebola virus antibodies. *N Engl J Med* 2017;376:1297
 3. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6
 4. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1554-61
 5. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory Coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* 2018;23:617-22
 6. Park WB, Perera RA, Choe PG, Lau EH, Choi SJ, Chun JY, et al. Kinetics of serologic responses to MERS Coronavirus infection in humans, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:2186-9
 7. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016;6:25359
 8. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:398-400
 9. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783. [In press]
 10. U.S. Food & Drug Administration. Updated information for blood establishments regarding the novel Coronavirus outbreak. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak> [Online] (last visited on 21 March 2020)
 11. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Coronavirous infection in donor selection guideline-Whole blood edition 203, release 48. <https://www.transfusionguidelines.org/dsg/wb/guidelines/coronavirus-infection> [Online] (last visited on 21 March 2020)
 12. Ko JH, Müller MA, Seok H, Park GE, Lee JY, Cho SY, et al. Serologic responses of 42 MERS-coronavirus-infected patients according to the disease severity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89:106-11
 13. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> [Online] (last visited on 16 April 2020)
 14. World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks: interim guidance for national health authorities and blood transfusion services, version 1.0 September 2014. Geneva: World Health Organization, 2014