

소아 환자에서의 대량수혈 프로토콜

Massive Transfusion Protocols for Pediatric Patients

이환태¹ · 박필환¹ · 서일혜¹ · 안정열¹ · 서자영¹ · 정지훈¹ · 김문진¹ · 이정남² · 이길재² · 김경희¹

Hwan Tae Lee, M.D.¹, Pil-Whan Park, M.D.¹, Yiel-Hea Seo, M.D.¹, Jeong-Yeal Ahn, M.D.¹, Ja Young Seo, M.D.¹, Ji-Hun Jeong, M.D.¹, Moon Jin Kim, M.D.¹, Jung Nam Lee, M.D.², Gil Jae Lee, M.D.², Kyung-Hee Kim, M.D.¹

가천대학교 길병원 진단검사의학과¹ · 외상외과²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Trauma², Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

The number of massive transfusions for pediatric patients has risen owing to the increasing number of complex surgeries and trauma centers. However, as there are only a few studies on pediatric massive transfusion, adult massive transfusion protocols are used for pediatric patients in many hospitals and institutions. Although massive transfusion protocols would improve the outcomes and reduce the received blood products during transfusion, pediatric patients differ from adults in the tolerability to transfusion, incidence of coagulopathy, and mechanisms of injuries. Therefore clinical physicians have requested for a pediatric massive transfusion protocol. Herein, we reviewed pediatric massive transfusion protocols that have been used in various clinical settings. To date, only a few single-center studies with a small number of pediatric patients have been performed. Even though these studies did not show improvement in outcomes such as mortality and side effects, they reported a short preparation time for fresh frozen plasma products and a low coagulopathy rate in pediatric massive transfusion groups. Therefore, large, prospective, multi-center studies are needed to identify the empiric ratio of blood products for improving outcomes of pediatric patients who need massive transfusion.

Key Words: Pediatric, Massive transfusion protocol, Coagulopathy

최근 각종 장기의 이식수술을 포함한 복잡한 수술의 증가, 체외 막산소화 장치 사용의 증가, 그리고 외상센터의 증가 등에 의해 대량수혈이 필요한 경우가 많아지고 있다[1]. 2014년 국내에서 발간된 수혈가이드라인(제2차 개정판)에서는 대량수혈을 24시간 이내에 환자의 전체 체내혈액량 이상을 수혈하는 것으로 정의하고 있으며, 대량수혈은 산소운반능을 유지하는 것보다는 유효순환 혈액량을 유지하는 것이 목표이므로 신선동결혈장과 함께 혈소판제제, 결정질액 또는 교질액을 같이 사용하게 된다[2]. 적혈구제제, 신선동결혈장, 그리고 혈소판제제 등이 균형을 이룰 때 응고병증의 발

생이 감소하고 생존율이 향상될 수 있으며, 성인을 대상으로 한 최근의 국내외 연구들은 1:1:1 비율의 공급을 권고하고 있다[3, 4]. 더욱이 대량수혈을 필요로 하는 경우, 환자의 평가부터 대량수혈을 마칠 때까지의 일련의 과정을 프로토콜화 함으로써 응급 상황에서 임상 의사는 환자의 상태에 더 집중할 수 있고 혈액은행은 더욱 빠르고 실수 없이 혈액제제를 준비할 수 있다. 무엇보다 이러한 프로토콜은 환자의 생존율을 높이고 사용되는 혈액제제의 양도 줄일 수 있다는 장점이 있다[5].

그러나 이러한 프로토콜 대부분은 성인을 대상으로 연구되고 시행되고 있으며, 소아 환자를 대상으로 하는 연구는 아직 미흡한 수준이다. 비록 소아의 경우 대량수혈을 필요로 하는 경우가 성인에 비해 적고 생리적 저장량이 많아 출혈에 더 잘 견딜 수 있으나, 손상기전이 성인과 다르고 나이에 따라 다양한 체내 혈액량을 갖는다. 더욱이 소아 외상 환자의 경우 성인에 비해 응고병증이 더 흔하게 발생하며, 이러한 응고병증은 높은 사망률로 이어지게 되므로 소아 환자의 대량수혈에 대해 좀 더 광범위한 연구가 필요한 실정이다[6].

현재 본원 외상센터에서는 성인 대량출혈 환자 발생 시, 산소 공급 및 ABO type, Ab screening test, ABGA, CBC, PT/aPTT, fibrin-

Corresponding author: Kyung-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-460-3849, Fax: +82-32-460-3415, E-mail: khkim74@gilhospital.com

Received: June 24, 2015

Revision received: September 9, 2015

Accepted: October 14, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ogen이 포함된 초기 검사를 먼저 시행한 후, 가온된 결정질액 2 L를 급속 주입한다. 이후에도 출혈이 지속되는 경우, O형 농축적혈구 2단위 응급 수혈 후, 혈액은행에 대량수혈 패키지를 신청하도록 지침을 만들어 시행 중에 있다. 대량수혈 지침은 농축적혈구:신선동결혈장:혈소판제제 1:1:1의 비율로 유지하도록 하고 있으며, 이와 함께 tranexamic acid를 10분간 1 g 주입하고 이후 8시간 동안 1 g을 더 투여하게 되며, fibrinogen이 100 mg/dL 미만인 경우에는 동결침전제 6단위를 수혈하도록 하고 있다. 그러나 10대 후반 환자의 경우도 위와 같은 지침을 사용하고 있으며, 그보다 어린 소아 환자의 경우는 아직 정해진 프로토콜이 없어 임상사들의 소아 대량수혈 프로토콜에 대한 요청이 있어왔다. 이에 저자들은 문헌 접근이 가능하였던 현재까지 발표된 소아 대량수혈 프로토콜에 관한 국내외 연구 자료 고찰을 통하여 혈액제제의 비율 등 구체적인 실행방법과 치료 효과를 알아봄으로써 추후 소아 대량수혈 프로토콜을 시행하고자 하는 기관에 관련 정보를 제공하고자 하였다.

미시간 주립대 병원에서는 소아에서 30 mL/kg 이상의 수혈을 대량수혈로 정의하고 체중에 비례하여 적혈구제제:신선동결혈장:혈소판제제:동결침전제제를 1:1:1:1의 비율로 주는 프로토콜을 사용하고 있으며, 프로토콜은 환자의 발생에서부터 대량수혈을 마지

기까지 임상사와 혈액은행이 진행해야 할 일련의 과정들을 담고 있다[7]. 대량수혈 후 지혈이 되고 응고병증이 소실되었다면 프로토콜을 멈추게 되지만, 그렇지 않다면 CBC, platelet, ABGA, PT/aPTT, fibrinogen 등의 검사를 반복하면서 다른 대량수혈 패키지를 시작하며, 응고병증 지속 시에는 재조합 제VII인자의 사용도 고려한다.

Hendrickson 등[8]은 소아외과, 마취과, 응급의학과, 진단검사의학과 전문의와 혈액은행 담당자로 구성된 위원회를 구성하여 소아 대량수혈 프로토콜을 개발하고 이를 교육하였다. 프로토콜은 환자의 몸무게를 총 다섯 그룹으로 나누어 설계되었고(Fig. 1), 1:1 비율의 신선동결혈장과 적혈구제제를 기본으로 하여 몸무게 및 수혈패키지 순서에 따라 혈소판제제와 동결침전제제를 추가하였다. 소아 대량수혈 프로토콜에는 포함되지 않았으나, 재조합 제VII인자의 사용은 임상사의 판단에 따라 진행하도록 하였다. 신선동결혈장의 경우 해동시키는 시간이 필요하므로 응급 수혈을 필요로 하는 환자 발생 시, 먼저 소아 대량수혈 프로토콜 시행 가능성을 혈액은행에 알리도록 하였다. 첫 번째 수혈패키지의 경우 백혈구 제거 O형 RhD 음성 농축적혈구와 AB형 혈장으로 구성되어 있으며, 적혈구제제를 먼저 주입하고 혈장을 주입하는 순서로 진

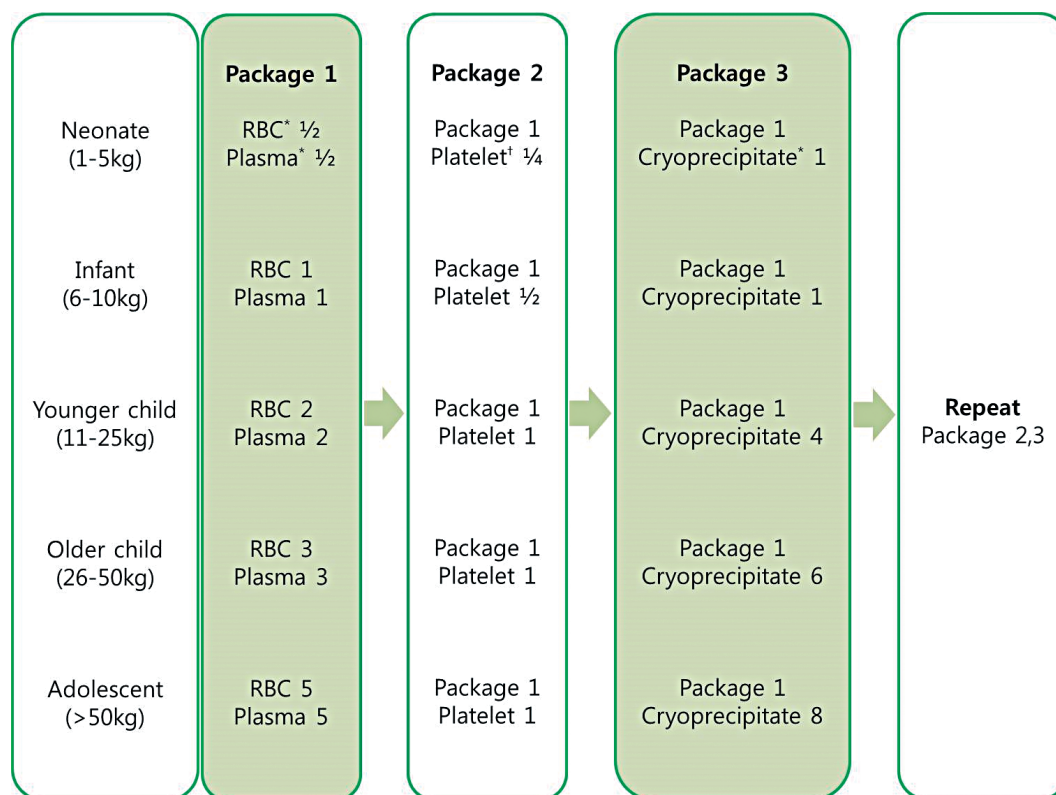


Fig. 1. Size-adjusted packages for the pediatric trauma massive transfusion protocol, as described by Hendrickson et al. *unit; †apheresis.

행되었다. 소아 대량수혈 프로토콜을 시행한 53명의 환자와 프로토콜 개발 이전에 대량수혈을 받은 49명의 환자를 비교해 보았을 때, 두 그룹 간 생존율에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 소아 대량수혈 프로토콜을 사용한 그룹에서 더 많은 양의 신선동결혈장(신선동결혈장:적혈구제제 1:1.8 vs. 1:3.6)을 수혈받아 프로토콜에서 권고하는 비율인 1:1에 더 가까운 비율로 수혈이 이루어졌으며, 대량수혈 프로토콜의 개시와 함께 신선동결혈장의 해동이 이루어지므로 응고 검사 결과 이상을 보이는 경우에 신선동결혈장을 수혈받기까지 걸리는 시간의 중간값도 4배 정도 감소하였다고 한다.

Chidester 등[9]도 2009년 1월부터 2010년 12월까지 Nationwide Children's Hospital에서 부적합 수혈을 받은 55명을 대상으로 전향적 코호트 연구를 진행하였으나, 이전의 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 연구에 앞서 Nationwide Children's Hospital은 군인과 성인에서의 연구를 기초로 하여 적혈구제제, 신선동결혈장과 혈소판제제가 1:1:1의 비율로 구성된 소아환자에서의 대량수혈 프로토콜을 만들었고, 55명의 환자 중 총 22명의 환자에게 이러한 프로토콜을 시행하였다. 다른 33명의 환자에게는 담당의사의 재량에 따른 대량수혈이 이루어졌다. 대량수혈 당시 사용된 신선동결혈장:적혈구제제의 평균 비율은 1:3으로 두 그룹 간에 유의한 차이는 없었으며, 1:1 비율의 신선동결혈장:적혈구제제 소아 대량수혈 프로토콜을 시행한 환자들에서도 1:3의 비율로 대량수혈이 이루어진 이유는 적혈구제제보다 신선동결혈장의 경우 준비되는 시간이 더 오래 걸리기 때문으로 생각했다. 더욱이 소아환자에서는 신선동결혈장이 준비되기 전에 성인에서보다 체중대비 더 많은 양의 적혈구제제가 수혈되기 때문에 소아환자에서 이상적인 비율을 찾는 것은 더 어려운 것으로 생각하였다. 두 그룹 간 사망률 또한 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 소아 대량수혈 프로토콜을 적용한 환자들보다 더 위중하고, 더 많은 양의 수혈을 필요로 하는 경우가 많아 두 그룹을 단순히 비교할 수는 없었다. 그러나 혈전 관련 증상의 경우 소아 대량수혈 프로토콜을 적용하지 않은 그룹에서 유의하게 높게 나타났고, 소아 대량수혈 프로토콜을 적용한 그룹에서는 혈전 관련 증상을 보인 환자가 없었다. 또한, 소아 대량수혈 프로토콜에 포함되어 있지는 않으나, 의사의 재량에 따라 추가적으로 재조합 제VII인자를 공급해 준 환자들에게서는 혈전 관련 증상이 나타나지 않았다고 보고하였다.

최근 소아에서 높은 비율의 혈장/적혈구제제와 혈소판/적혈구제제의 사용이 높은 생존율을 보이지는 않았다는 연구가 있기도 하였으나, 사용된 혈액제제 비율의 정도가 다양하고 프로토콜 없이 담당의사의 선택에 따라서만 수혈이 이루어졌다는 제한점이 있었다[10]. 반면에 Connecticut Children's Medical Center의 대량수혈 프로토콜에 따라 수술 중 적혈구제제 10단위, 신선동결혈장 14

단위, 혈소판제제 15단위를 수혈받은 몸무게 20 kg의 9세 빌름스종양(Wilms tumor) 환자의 빠른 회복에 대한 증례보고가 있으며[11], 몸무게 19 kg의 5세 뇌출혈 환자의 수술 중 3:2:2 비율의 적혈구제제:신선동결혈장:혈소판제제를 수혈하고 이와 함께 동결침전제제, 재조합 제VII인자 등을 추가하여 대량수혈에도 불구하고 좋은 예후를 보인 증례보고도 있었다[12].

최근 외상센터의 증가와 복잡한 수술 등의 증가로 소아에서 대량수혈을 필요로 하는 경우가 많아지고 있으나, 많은 기관들에서 단순히 성인 대량수혈 프로토콜을 소아 환자에게 적용하거나 담당의사의 의견 및 재량에 따라 소아 대량수혈을 시행하고 있다. 문헌 고찰 결과 지금까지 소아 대량수혈 관련 연구들은 드물게 보고되어 있고 단일 기관에서 수행된 연구이거나 연구 대상자의 수가 적다는 제한점이 있었으며, 더욱이 국내에서는 지금까지 소아 대량수혈 프로토콜과 관련하여 보고된 연구가 없는 실정이다. 또한 국내에서 구하기 힘든 O형 RhD 음성 농축적혈구를 첫 대량수혈 패키지로 사용하는 외국의 경우를 그대로 적용시키는 것에는 어려움이 있으며 O형 RhD 양성 농축적혈구를 우선적으로 수혈하면서 만약 RhD 음성 환자로 확인될 경우 RhIG 투여와 RhD 음성 혈액 확보 및 수혈로 이어지는 것이 효율적일 것으로 사료된다. 또한 미사용 혈액에 대한 폐기율의 증가도 소아 대량수혈 프로토콜의 구성 및 적용에 있어 같이 고려해야 하는 어려운 점으로 생각된다.

앞으로 전향적이고 여러 기관이 포함된 연구를 통해 소아에 최적화된 대량수혈 프로토콜을 찾고 이러한 프로토콜의 적절한 활용 방안도 찾아야 할 것으로 보인다. 나아가 프로토콜을 외상과 비외상 환자의 경우로 세분화하고, 사용되는 적혈구의 보관기간, 재조합 제VII인자의 유효성 등에 대한 연구도 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

요 약

최근 외상센터의 증가와 이식 수술과 같은 복잡한 수술이 증가하면서 소아에서도 대량수혈을 필요로 하는 경우가 많아지고 있다. 성인에서와 달리 아직 소아 환자에서 대량수혈에 대한 연구는 미흡한 실정이며, 많은 병원과 기관에서는 성인 대량수혈 프로토콜을 소아 환자에도 적용하고 있다. 이러한 프로토콜은 환자의 생존율을 높이고 수혈 시 사용되는 혈액제제의 양도 줄일 수 있다는 장점이 있으나, 소아 환자의 경우 응고병증에 대한 내성이나 수혈 기전이 성인과 다르다. 이러한 이유로 임상사들의 소아 대량수혈 프로토콜에 대한 요구가 있어, 현재 사용되고 있는 프로토콜에 관한 국내외 문헌을 고찰해 보았다. 지금까지 발표된 소아 대량수혈 프로토콜 관련 연구들은 모두 단일 기관에서 적은 수의 환자를 대상으로 진행되었으며, 대조군에 비해 유의하게 높은 생존율

을 보이지는 않았으나 소아 대량수혈 프로토콜에 따라 처치받은 환자군에서 짧은 신선동결혈장 준비 시간과 낮은 응고병증 발생빈도를 보였다. 따라서 국내에서도 여러 기관이 포함된 대규모 연구를 통해서 대량수혈을 필요로 하는 소아 환자의 생존율을 높일 수 있는 최적화된 혈액제제 비율과 대량수혈 프로토콜을 구축할 필요가 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Han KS, Park KW, et al. eds. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Medical Book Publisher, 2014:94-109.
2. The Korean Society of Blood Transfusion, Transfusion Guideline. 2nd ed. http://www.transfusion.or.kr/file/medicine/guideline_2014.pdf (Updated on Feb 2013).
3. Yoon S, Park AJ, Kim HO. Clinical observation study of massive blood transfusion in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med J* 2011;52:469-75.
4. Bhananker SM and Ramaiah R. Trends in trauma transfusion. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2011;1:51-6.
5. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008; 64:1177-82.
6. Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Atkins E, Johnson KK, Bao G, et al. Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients. *J Pediatr* 2012;160:204-9.
7. Transfusion Committee, Massive Transfusion Protocol. University of Michigan Hospitals and Health Centers. <https://www.pathology.med.umich.edu> (Updated on April 2013).
8. Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Parker PM, Jessup P, Atwell F, et al. Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol: one institution's experience. *Transfusion* 2012;52:1228-36.
9. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JJ. A pediatric massive transfusion protocol. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:1273-7.
10. Nosanov L, Inaba K, Okoye O, Resnick S, Upperman J, Shulman I, et al. The impact of blood product ratios in massively transfused pediatric trauma patients. *Am J Surg* 2013;206:655-60.
11. Dressler AM, Finck CM, Carroll CL, Bonanni CC, Spinella PC. Use of a massive transfusion protocol with hemostatic resuscitation for severe intraoperative bleeding in a child. *J Pediatr Surg* 2010;45:1530-3.
12. Paterson NA. Validation of a theoretically derived model for the management of massive blood loss in pediatric patients-a case report. *Paediatr Anaesth* 2009;19:535-40.