

혈소판 감소증으로 인한 출혈의 관리

반현정 해마루 소동물임상의학연구소

1. 서론

실제로 임상에서 자주 만나게 되는 대부분의 혈소판 감소증성 출혈은 후천적인 질환 때문이다. 혈소판 감소증을 초래하는 대다수의 기전은 혈소판 생산의 감소(거핵세포 저형성: megakaryocytic hypoplasia), 소모의 증가(파종성 혈관내 응고: DIC) 그리고 혈소판 파괴의 증가(면역 매개성 혈소판 감소증 :ITP)이다.

비장 비대 및 과다 출혈기 동안 혈소판의 소실 등으로 인한 혈소판 격리(sequestration)는 임상적으로 중요한 흔한 요인은 아니다. 또한 특이 질환은 한 가지 이상의 기전과 함께 혈소판 감소증을 일으키기도 한다.

출혈 위험은 물론 혈소판 수가 감소할수록 증가

하게 되며 다음과 같은 연관 관계가 있다.

이러한 수치는 거핵세포 저형성에 기반을 둔 단지 참고 지침일 뿐이다. 출혈 위험을 평가할 때 혈소판 수는 측정하는 방법에 따라 매우 다양할 수 있음을 명심해야 하며 낮을수록 계산은 훨씬 부정확해진다. 일반적으로 혈소판 응괴(clumping)로부터 발생하는 허위 혈소판 감소증이 우선 배제되어야 한다. 출혈은 병발하는 패혈증, 응고계 장애 (예; DIC), 본 빌레브란드 병(Von Willebrand's disease), 혈소판 기능 장애 혹은 혈관염 등이 있다면 더욱 심각해진다. ITP로 진단된 개의 경우는 혈소판의 기능이 항진되어 다른 질환들과 비교했을 시 예상보다 출혈이 덜한 편이며 고양이들은 같은 혈소판 수치 상에서 개보다 출혈 성향이 적은 편이다.

표1. 혈소판 감소증과 출혈의 정도

혈소판 수	출혈 위험
$< 80 \times 10^9/L$ (80,000/ μL)	수술 시 출혈의 증가
$< 50 \times 10^9/L$ (50,000/ μL)	자발적인 미세 출혈
$< 20 \times 10^9/L$ (20,000/ μL)	자발적인 육안상 출혈 - 경미한 위험
$< 10 \times 10^9/L$ (10,000/ μL)	자발적인 육안상 출혈 - 중등도의 위험
$< 5 \times 10^9/L$ (5,000/ μL)	자발적인 육안상 출혈 - 심각한 위험

2. 혈소판 감소증과 출혈의 관리

- 원발성 질환의 치료
- 출혈에 대한 보존 치료
- 혈소판 수혈
- 혈소판 전구 제제
- 혈소판 조절 사이토카인 및 약물 치료 등이 있다.

3. 원발성 질환의 치료

원발성 질환의 치료는 여기서 언급하지는 않을 것이다. 하지만 치료의 중요한 측면이며 원발성 질환의 해결 없이 심각한 혈소판 감소증으로 인한 치명적인 출혈의 예방은 결국 실패할 것이다.

4. 출혈에 대한 보존 치료

혈액 응고 및 출혈에 대한 국소 치료

- 환자를 부드럽게 다루고 패드가 덧붙여진 입원실에서 치료하는 것이 좋다. 과격한 운동을 최소화하며 집에서 외상의 위험을 줄여야 한다. 치은 및 구강 내 상처를 최소화하기 위해 부드러운 음식을 급여한다.

- 근육 주사를 피할 것. 불편한 자극을 삼가하며 혈종으로 인한 불확실한 약물 흡수 등의 요인이 있기 때문이다.

피하 주사는 이보다는 덜하지만 가능한 한 비타민 K와 같은 과민 반응성 요인이 없다면 23~25G 니들을 사용하여 정맥 내 주사를 실시하는 것이 좋다. 경정맥 채혈은 혈소판 수치가 $10 \times 10^9/L(10,000/\mu L)$ 보다 낮다면 가능한 한 피하는 것이 좋다. 채혈 시 강한 압박 지혈을 하되 최소한 5분 정도는 지혈하는 것이 추천된다. 심각한 혈소판 감소증 시 정맥 내 카테터 장착이 금지 사항은 아니지만 경정맥 카테터 장착 시에는 앞서 혈소판 수혈을 실시하는 것을 고려해야 한다.

- 출혈이 지속되는 주요 부위에는 압박 붕대 혹은 직접 손으로 압박해주어야 한다. 기관 압박과 같은 문제를 일으키지 않는 한 혈종을 배액해서는 안 된다. 개방창의 경우 수술적 봉합

혹은 소작술(지짐)을 필요로 할 수 있으며 국소 지혈 제재들을 사용하기도 한다.

- 국소 부위 중 중추 신경계와 안과 쪽 출혈 부위는 다음과 같은 치료를 적용해 볼 수 있다. 중추 신경계 출혈이 의심된다면 Dexamethasone 0.25mg/kg 를 하루 1~3번 처치할 수 있으며 전안방 출혈 시 1% Prednisolone acetate 혹은 0.1% Dexamethasone sodium phosphate 를 1% Atropine 점안액 (하루 2~4번) 과 함께 하루 3~4번 점안할 수 있다.

지혈에 대한 전신 치료

- 과도한 수액 치료를 통한 과수화는 피하는 것이 좋다. 특히 합성 콜로이드 제재와 함께 크리스탈로이드 수액 제재를 적용할 시 혈소판 및 응고계 인자들을 희석하여 증상을 악화시킬 수 있으며 합성 콜로이드 제재들은 그 자체로 혈소판 기능 이상을 초래할 수 있다. 콜로이드 수액 치료를 필요로 한다면 혈장 제재를 사용하는 것이 추천된다.
- 혈소판 기능을 감소시킬 수 있는 약물들을 피해야 한다. 많은 약물들이 혈소판 응집에 변화를 줄 수 있으며 혈소판 감소증을 보이는 개와 고양이에 있어 임상적으로 모든 약물들이 평가되지는 않았지만 다음과 같은 약물 투약에는 신중해야 한다.

A. 진통제

마약류 진통제들이 추천되며 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)는 피해야 한다. NSAIDs를 사용해야 한다면 Meloxicam이 혈소판 응집을 최소화함으로써 보다 바람직하며 Ketoprofen과 Carprofen 등은 혈소판 감소증 환자에서 추천되지 않는다.

B. 항생제

Penicillin 계통은 출혈을 악화시킬 수 있으며 혈소판 감소증 환자에 있어 피해야 할 약물이다. Tetracyclines, Gentamicin 그리고 Sulfa 제제들은 혈소판 기능 저하를 초래할 수 있지만 임상적 관련성은 정확히 밝혀지지 않았다. Cefazolin과 Enrofloxacin 등이 부작용이 적어 추천된다.

C. 마취제 및 진정제

Acepromazine, diazepam, ketamine, propofol 그리고 halothane 등은 혈소판 응집 부전을 초래하는 반면 barbiturates 와 isoflurane 은 그렇지 않다. 전 마취제로 마약류 진정제(예: butorphanol)를 사용하며 thiopentone 등으로 유도하여 isoflurane 등으로 유지하는 것이 좋다.

D. 항히스타민제

H1, H2 차단제들은 혈소판 응집 부전을 일으킨다. H2 차단제들은 소화기계 출혈 환자에게 있어 궤양성 변화를 배제할 수 없기 때문에 종종 혈소판 감소증 환자에게 투약된다. Famotidine이 cimetidine 혹은 ranitidine 보다 혈소판에 미치는 영향이 적다. Sucralfate는 혈소판에 어떤 부작용도 미치지 않고 양호한 소화기계 보호 작용을 제공해준다.

- 지혈 체계를 길항하는 어떠한 약물들도 피하는 것이 좋다. 예를 들어 비타민 K 길항제 그리고 헤파린 등이 있다.

5. 혈소판 수혈

혈소판이 풍부한 수혈 제제들은 신선 전혈(채혈

한 지 8시간 이내), 혈소판 집약 혈장(Platelet-rich plasma; PRP), 혈소판 농축(Platelet concentration; PC) 및 동결 혈장 제제들이 있다. 수혈은 필터 가능 수액 세트를 통해 실시해야 한다.(170 μ m filter)

혈소판 수혈은 혈소판 생산 감소로 인한 혈소판 감소증 시 혈소판 수명이 정상적일 때 가장 효과적이다. 재생불량성 빈혈, 급성 백혈병 그리고 화학요법 등으로 인한 골수 억압이 원인으로 작용할 수 있다. 수의 분야에 있어 화학 요법 치료는 대부분 심각한 혈소판 감소증을 초래하지 않지만 임파육 종의 구조 치료(rescue treatment) 및 lomustine 의 사용과 같은 좀 더 적극적인 항암 치료 경향으로 인해 혈소판 감소증은 이제 좀 더 흔하게 발생하고 있다. 거핵세포 저형성 시 혈소판 수혈은 예방적 혹은 실제 출혈 시 실시할 수 있다. 수혈을 마친 뒤 1시간 혈소판 수치의 예상 증가는 다음과 같은 수식을 이용하여 추측할 수 있다.

$$1 \text{ hour platelet increment} = \frac{[\text{unit platelet count (} \times 10^9/\text{L)} \times \text{unit volume(L)} \times 0.51]}{\text{Recipient weight(kg)} \times 0.085(\text{L/kg})}$$

만약 측정된 혈소판 수치가 기대 수치보다 낮다면 파괴, 소모 혹은 격리로 인한 혈소판 소실의 증가가 있는 것이다. 표준 혈소판 수혈은 10kg 당 혈소판 1 unit을 공급하는 것이며 혈소판 1 unit이란 신선 전혈 1 unit으로부터 얻어진 혈소판을 말한다. 좀 더 구체적으로 이는 혈소판 수를 대략 30~50 $\times 10^9/\text{L}$ (30,000~35,000/ μL) 정도 올리게 된다. 이와 같은 수혈은 대형견에 있어서는 비용 및 공혈견의 제한 등의 이유로 불가능할 수도 있지만 혈소판 수를 10~15 $\times 10^9/\text{L}$ (10,000~15,000/ μ

L) 이상으로 유지하기 위한 소량의 수혈(예; 1 unit/30kg)도 치명적인 출혈을 예방할 수 있다. 혈소판 소실의 증가는 없지만 혈소판 생산의 감소 시 수혈 후 ~33%/day 정도로 혈소판 수가 떨어질 것이다.

혈소판 수혈은 혈소판 소모의 증가 때문에 DIC의 경우에는 효과가 떨어진다. 하지만 혈소판 감소증이 있다면 수혈을 할 수 있다.

이 경우 거핵세포 저형성 시보다 좀 더 많은 량의 좀 더 잦은 수혈이 필요할 수 있다. 혈소판 수혈은 면역 매개성 혈소판 감소증(ITP) 시에도 최소한의 효과밖에 없으며 종종 흑평을 받아왔다. 하지만 이도 치명적일 경우 혈소판 수의 일시적인 증가밖에 없을지라도 유용할 수 있다. 사람과 개에 있어 ITP의 경우 실제로 혈소판 수혈의 이점을 보고한 논문들도 있으며 혈소판의 일정량 연속 주입법(constant rate infusion)은 사람에게 있어 몇몇 경우 추천된다. 혈소판 수혈은 스테로이드 제재를 사용한 후 적어도 1 시간이 경과할 때까지는 보류하는 것이 좋다.

신선 전혈은 사용할 수 있는 유일한 혈액 제재이다. 수혈 시까지는 상온에 보관해야만 하며 채혈 후 8시간 이상 동안 수혈이 보류된다면 적혈구를 보존하기 위해 냉장 보관하는 것이 좋지만 혈소판의 지혈 효과는 72시간에 걸쳐 점차적으로 기능을 상실할 것이다. 성분 수혈이 추천되지만 신선 전혈은 혈소판 수혈 목적으로 몇 가지 장점을 가지고 있다: 1) PRP를 준비하는 과정에서 실질적인 성분을 잃어버릴 수도 있지만 신선 전혈은 기증견의 모든 혈소판을 성분을 포함하고 있다. 2) 특정한 혈소판 제재들보다 혈소판이 덜 활성화되어 있다.

3) 혈소판 감소증 환자들은 종종 적혈구를 함께 필요로 하며 신선 전혈은 응고계 인자들도 포함하

고 있다. 4) 적혈구 수혈 그 자체로도 출혈을 줄이는데 도움을 줄 수 있다. 하지만 주요한 단점들도 있다. 1) 실질적인 혈소판 수는 적게 공급된다. 10kg 당 1unit 혈소판의 공급은 45ml/kg 정도의 신선 전혈 수혈을 필요로 하며 이는 일일 수혈 추천량의 2배 정도 된다. 2) 적혈구 증다증과 과산화가 반복적이며 다량의 예방적 수혈 시 위험 요소가 된다. 이 때는 방혈이 필요할 수 있다. 신선 전혈을 사용한다면 10ml/kg 정도 수혈한다고 해도 $10 \times 10^9/L$ ($10,000/\mu L$) 쯤 혈소판 수치를 상승시킬 수 있기 때문에 치명적인 출혈을 줄일 수 있다.

PRP는 신선 전혈의 원심 분리를 통해 만들 수 있다. 개에 있어 이 경우 대용량의 원심 분리가 필요하며 고가의 장비이다. 하지만 PRP는 최근 혈액 은행으로부터 공급받을 수 있으며 원심 분리 절차는 개에 있어 1000g에서 4~6분간 그리고 2.5~3분 간 2500g에서 원심 분리를 하는 것이다. 고양이에 있어서는 30분간 혈액을 침전시킨 뒤 150g에서 10분간 원심 분리를 하게 된다. 원심 분리가 1시간 침전기를 갖는 방법도 사용되어져 왔다.

혈소판 농축 제재(PC)들은 PRP의 원심 분리를 통해서 만들 수 있다.

개에 있어 10분 동안 2000g 그리고 5~6분 동안 4000~5000g에서 원심 분리를 해야 하며 이 단계에서 잃어버리는 혈소판은 극소수에 불과하다.

PRP와 PC는 5일까지 저장 용기를 계속 움직여 줌으로써 상온에서 저장이 가능하다.

이와 같이 계속 움직여줄 수는 없기 때문에 최소한 24시간마다 앞뒤로 부드럽게 섞어줌으로써 대체할 수 있으며 실제로 혈액 은행으로부터 24시간 동안 배달 되어지는 기간 동안 혈소판에 끼치는 악영향은 매우 적다.

수령 시 부드럽게 움직여주는 것이 좋으며 혈소

판은 동결 보관되어질 수 있다. PRP를 이용할 수 없다면 신선 동결 혈장(10ml/kg) 혹은 동결 침전 제재(1Unit/10kg) 등을 사용할 수 있다.

동중 면역(alloimmunization) 때문에 혈소판 수혈에 반응하지 않는 경우가 사람에게 있어 중요한 문제점이다.

백혈구, 혈소판 그리고 적혈구 항원 때문에 발행 하며 혈소판 보존 치료를 장기간 실시하는 경우가 드물기 때문에 수의 분야에 있어서 흔한 문제점은 아니다. 실험적으로 동중 면역는 개에 있어 빠르게 발생한다.

한 연구 보고는 똑같은 공혈견으로부터 반복적인 수혈은 2.4±2.1번 수혈 내에 86%의 동중 면역 위험을 수반하게 된다고 발표하였다. Predinsolone 혹은 cyclophosphamide 와 같은 면역 억제제의 사용은 크게 효과적이지 못하며 cyclosporine 은 효과적이다. 실제 임상에서 동중 면역의 위험을 줄이는 접근 방법은 매 수혈 때마다 전혀 다른 공혈견을 사용하는 것이다.

이러한 경우 14±5번 수혈 후 60% 까지 동중 면역의 위험이 감소되어졌다.

6. 혈소판 전구 제재

지혈 기능을 증가시키는 것이 또 다른 측면에 있어서는 단점을 부분적으로 보완하는 것이 될 것이다. Plasmin inhibitor aminocaproic acid 가 외상성 전안방 출혈, 술전 출혈 및 혈우병의 치료 시 사람에게 있어 사용되어져 왔다.

면역성 혹은 비면역성 혈소판 감소증 시 성공적으로 출혈 소견을 감소시킬 수 있었다. 수의 분야에서는 외국의 사례에서 볼 때 aminocaproic acid 의 사용은 독일 세퍼드 견에서 퇴행성 골수 질환의

치료에 제한적으로 사용되어져 왔다. 잠재적인 부작용은 혈전증이며 이러한 이유 때문에 DIC의 경우에는 사용되지 않는다.

항 피브린 분해 약물들은 tranexamic acid 와 aprotinin 등이 있으며 개에 있어 술전 출혈을 최소화하기 위해 실험적으로 사용되고 있다. Desmopressin은 von Willebrand's factor 수치를 증가시키며 본 빌레브란트 질병 및 혈소판 감소 시 출혈 시간을 줄이기 위해 사용할 수 있다. 수의 분야에서 이 약물의 사용은 극히 제한적이며 corticosteroids는 항혈전 및 혈소판 전구 효과를 다양하게 지니고 있다.

7. 혈소판 조혈 사이토카인 및 약물들

골수 독성 약물 등에 의한 조혈 작용을 촉진시키는데 유용하다. 이러한 환경에서 골수는 정상적으로 내인성 사이토카인을 증가시키지만 약리적 용량은 이러한 과정을 증진시킨다.

사이토카인은 ITP 혹은 DIC의 경우에는 도움이 될 것 같진 않다. 또한 내인성 사이토카인이 이미 만성적으로 증가되어 있는 재생불량성 빈혈의 경우에도 이점이 되지 못한다.

결정적으로 가까운 미래에는 비용, 혈소판 감소증 원인에 따른 제한적 사용 및 항체 형성 등의 이유로 개와 고양이에 있어 혈소판 감소증 시 중요한 역할을 하지 못할 것이다.

Recombinant human interleukin-11(rhIL-11, oprelvekin)이 화학 요법 유도 혈소판 감소증의 치료에 인증을 받은 첫 번째 조혈 사이토카인이다. rhIL-11은 또한 피브리노젠과 von Willebrand's factor도 증가시킨다.

부작용은 혈장량 증대이며 말초 부종, 심방성 부

정맥 그리고 시각신경유두부종(papilledema) 등을 초래할 수 있다. 이 이외에 다른 사이토카인들은 개발 중에 있다.

다른 사이토카인들은 혈소판 감소증 시 도움이 되지 못한다.

Recombinant human erythropoietin (rhEPO)는 만성 신부전 시 빈혈 치료제로 수 십년간 사용되어져 왔다. 사람에게 있어 일시적인 혈소판 증가를 초래하지만 개와 고양이에 있어서는 주된 효과를 보지 못하고 있다.

Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor도 혈소판 수에 미치는 영향은

매우 적으며 치료 후 더 떨어질 수도 있다.

경구 투약하는 송과체 호르몬, 멜라토닌 그리고 5-methoxytryptamine 등은 사람에게 있어 혈소판 감소증 시 혈소판 수를 향상시키기 위해 사용하고 있다. DIC의 경우에는 거의 반응하지 않으며 Lithium carbonate는 과립구 조혈 기능 뿐만 아니라 혈소판 조혈을 촉진시키는 데에 효과적일 수 있다.

약은 비싸지 않으며 향후 화학 요법 유도 혈소판 감소증 시의 치료에도 효과를 볼 수 있을 것이다. 추천 용량은 하루 2회 10mg/kg 경구 투약이다. 

