

환자혈액관리 가이드라인

2023

수술, 중환자, 산부인과, 대량출혈, 내과, 소아청소년과



급성, 만성 혈액의 부족은 모두 건강에 지대한 영향을 미칩니다. 만성 빈혈에 대해서는 다양한 원인에 대한 치료법들이 발전해 왔지만, 수술이나 위장관출혈, 외상 등으로 급격히 혈액 손실이 일어나는 경우 여전히 수혈에 크게 의존해 왔습니다. 또한 급성은 아니어도 심한 빈혈이 있으면 우선 수혈을 일차적 치료로 생각해 왔습니다.

그런데, 지난 40년간 수혈의 위험에 대한 인식이 높아짐에 따라 혈액 성분 안전성의 개선을 통해 이러한 위험을 완화하려는 움직임이 있어왔습니다. 혈액 제제 사용 안전에 대한 관심은 높아졌지만, 실제 임상에서 수혈 처방을 결정하는 과정을 실제 바꾸려는 시도는 부족하다는 인식으로부터 “최적의 혈액 사용”이라는 개념이 시작되었고, 임상적으로 필요한 경우에만 수혈을 실시하도록 강조하고 있습니다. “우리 자신의 혈액이 가장 좋은 것”이라는 개념 아래 다양한 외과적 “혈액 보존” 기술이 발전하였으며, 이러한 노력의 근저에는 환자혈액관리 (PBM)라는 포괄적 개념이 존재하고 있습니다. 빈혈과 철결핍과 같은 환자의 혈액관련 문제는 심각한 건강 문제로 전 세계적으로 수십억 명의 사람들이 영향을 받고 있습니다. 환자혈액관리 는 비단 수혈을 적정하게 하는 것을 넘어, 이러한 환자들에게 최적의 치료를 제공하고자 하는 모든 노력을 체계화하고 있습니다.

호주, 캐나다, 프랑스 등 선진국에서는 이미 오래전부터 환자혈액관리 개념을 도입하여 다양한 성과를 얻고 있습니다. 호주의 경우 2008년 처음 도입하여 정부 주도의 환자혈액관리 추진위원회를 구성하고 혈액을 많이 사용하는 분야별로 환자혈액관리 가이드라인을 개발하는 한편, 임상을 대상으로 정기적인 교육을 실시하고, 전문 교육을 받은 코디네이터가 환자에게 혈액 손실과 관련된 치료에 대한 정보 및 상담을 제공하는 등 환자혈액관리 확산을 위한 다양한 프로그램을 운영하고 있습니다.

그 결과 환자 수혈률, 사망률, 재수술률과 재입원률 모두 크게 감소하였고, 인구 1000명 당 적혈구 사용량 또한 2008년 31.8 유닛에서 2013년 21.5 유닛으로 큰 폭의 감소 효과를 얻었습니다. 이는 정부의 적극적인 주도과 지원 아래 다양한 전문가와 관계 기관들이 서로 협력하여 얻은 결과라고 할 수 있을 것입니다.

국내의 경우 저출산 고령화로 주요 헌혈층인 10대·20대 인구는 줄어들고, 50대 이상 및 중증질환자는 증가하는 추세로 혈액 수요는 지속적으로 증가할 것으로 전망되는 상황



입니다. 이미 우리나라 인구 당 혈액 사용량은 타 선진국 대비 높은 편이어서 중장기 수급 안정을 위한 사용량 적정 관리가 필요하다는 인식이 있어 왔습니다. COVID-19 사태 여파로 인해 헌혈률은 더욱 급격하게 줄어들어 혈액 수급에 큰 어려움을 겪고 있습니다. 앞으로도 팬데믹과 같은 위급상황이 발생하는 경우 혈액 수급위기에 직면 할 수 밖에 없으며, 환자 혈액 관리는 좋은 대안이 될 수 있습니다.

혈액이 부족한 환자에게 환자 스스로의 혈액 생성을 촉진하고, 사전에 빈혈을 효과적으로 치료하며, 환자의 생리적 보전 능력을 집중 관리함으로써 치료 결과를 향상시키고자 하는 다학제적 접근법인 환자혈액관리를 통해 환자 치료 결과 및 안전 향상을 도모할 수 있을 것으로 기대하고 있습니다.

그간 정부는 안전한 혈액을 원활하게 공급하기 위하여 2004년 혈액안전관리개선 종합대책을 수립하여 선진관리체계를 구축하고 주요 수혈 전파 감염 예방 등 혈액안전관리에 꾸준한 노력을 기울였으며, 이후 2번째 국가 차원의 혈액사업 개선대책으로 혈액수급 안정화와 수혈 안전 강화를 위한 혈액사업 중장기 발전계획(18~22)을 수립하여 추진하고 있습니다. 기존의 정책이 안전한 혈액을 안정적으로 공급하는 것이 최우선이었다면 이제는 환자의 안전을 우선하여 적절한 수혈이 이뤄질 수 있도록 하는 것입니다.

보건복지부에서는 이와 같은 패러다임의 변화에 발맞추어 환자중심으로 치료 결과를 향상시키고 안전을 최우선으로 하는 환자혈액관리가 자리 잡을 수 있도록 돕기 위해 국내외 전문가들의 노력으로 최신 연구 지견을 집대성한 환자혈액관리 가이드라인을 발간합니다.

본 가이드라인은 6개의 주요 임상 분야인 외과, 중환자, 산부인과, 대량출혈, 내과와 소아청소년과에서 환자의 혈액부족과 관련해 적절한 진단, 치료 및 예방에 대한 권고를 제시하기 위해 집필되었습니다. 본 가이드라인이 의료기관이나 의료진 간 진료수준의 차이를 줄이고 효율적인 환자혈액관리 치료를 제공하는 데 도움을 줄 것이라 기대합니다.

2023년 5월
환자혈액관리 지원도구 마련 및 시범사업 운영 과제 책임자
총괄책임 감수
김 영 우

Contents

모듈1

수술

• 권고 사항과 실행 요점에 대한 개요	2
1 수술 전 전략	5
1.1 예정수술의 수술 전 빈혈 평가 및 치료	5
1.2 응급 수술의 수술 전 평가	18
1.3 기타 수술 전 고려사항	19
2 수술 중 전략	20
2.1 외과 수술용 에너지 절삭기	20
2.2 국소 도포용 지혈제 및 조직 접착제	22
2.3 수술 중 혈액 보존 및 손실 억제	23
3 수술 후 관리	28
3.1 수술 후 빈혈 관리	28
3.2 출혈에 대한 근접 감시	29
3.3 수술 후 출혈 혈액의 보전	32
3.4 수술 후 체온 관리	32
4 참고문헌	33

모듈2

중환자

• 권고 사항과 실행 요점에 대한 개요	44
1 임상지침	47
1.1 적혈구 수혈이 결과에 미치는 영향	47
1.2 혈색소 수치를 높이기 위한 비 수혈 중재의 효과	51
1.3 혈액 성분이 환자 예후에 미치는 영향	52
2 수혈지침서	57
2.1 혈액관리전략	57
3 아직 근거가 미흡하여 앞으로 연구를 통해 근거가 마련되어야 할 미래 연구 방향	58
4 참고문헌	59



모듈3

산부인과

• 권고사항에 대한 개요	62
1 산과 환자혈액관리 임상지침의 배경 및 목적	63
1.1 산과 환자혈액관리의 배경 및 목적	63
1.2 방법, 구성 및 핵심질문	63
2 임상지침	65
2.1 대상 및 정의	65
2.2 적혈구제제수혈의 효과 및 영향	66
2.3 환자혈액관리의 효과 및 영향	69
2.4 혈액성분수혈의 효과 및 영향	75
2.5 혈액 보존 전략	80
3 배경질문	85
3.1 독립위험요인으로서의 빈혈	85
3.2 산과에서의 수혈요법	89
3.3 산과에서의 대량수혈요법	94
3.4 수혈이 불가능한 경우의 임신부 관리	97
4 참고문헌	100

모듈4

대량 출혈

1 용어 정의	106
2 실험실 검사 관련 권고사항	109
3 임상적 처치 관련 권고사항	117
4 질 관리 관련 권고사항	123
5 참고문헌	124

Contents

모듈5

내과

• 권고 사항과 실행 요점에 대한 개요	136
1 서론	140
2 임상지침	141
2.1 빈혈이 환자 예후에 미치는 영향	141
2.2 적혈구 수혈이 환자 예후에 미치는 영향	145
2.3 적혈구생성자극제가 환자 예후에 미치는 영향	148
2.4 혈액 성분이 결과에 미치는 영향	156
2.5 만성 수혈 환자의 적혈구 수혈	158
3 배경	161
3.1 악성종양환자에서 혈색소 수치를 높이기 위한 중재	161
4 참고문헌	162

모듈6

소아청소년과

• 권고 사항과 실행 요점에 대한 개요	172
1 적혈구	173
1.1 빈혈의 정의	173
1.2 적혈구 수혈 가이드라인	173
1.3 적혈구 수혈을 줄이기 위한 노력	175
2 혈소판	178
2.1 혈소판 수혈	178
2.2 혈소판 수혈 가이드라인	178
3 참고문헌	182

1. 서론

환자혈액관리(patient blood management, PBM)는 빈혈, 출혈 및 출혈 장애의 위험 요소를 최소화하기 위한 다학제적 개념입니다. 환자혈액관리는 수술 환자의 예후를 개선하기 위해 처음 개발되었습니다[1]. 2008년부터 2012년까지 서호주에서는 정부 주도로 응급 환자를 포함하여 모든 3차 병원에 걸쳐 환자혈액관리가 주정부 차원의 표준 치료로 자리잡도록 하였으며, 그 결과 수백만 달러의 비용 절감 효과, 혈액 제품 사용의 상당한 감소 효과가 있었습니다[2]. 2010년에는 세계 보건 총회에서 환자 혈액관리를 결의안으로 채택 승인했습니다. 환자혈액관리는 모든 환자의 혈액을 보존하고 빈혈을 관리하기 위한 다학제적 개념이며, 나아가 환자의 예후를 개선하는 동시에 의료비를 절감하기 위한 더 포괄적인 목표를 가지고 있습니다.

환자혈액관리의 중요 원칙은 환자 개개인의 요구에 맞추어 조정 가능한 모든 적절한 조치를 사용하는 것입니다.

환자혈액관리의 기본원칙은 아래와 같습니다[1,3].

- (1) 빈혈의 진단과 적절한 약물제제 및 영양 보충제를 사용한 관리
- (2) 수술 또는 침습적 시술시 체계적인 중재를 통하여 출혈 및 실혈을 최소화
- (3) 환자의 혈색소 수치가 임계 수준으로 떨어졌을 때 빈혈에 대한 환자별 생리적 내성 반응을 활용하고 최적화함
- (4) 환자 교육과 자기 결정권 강화 및 환자의 의사결정 근거한 동의
- (5) 전체적이고 연속적인 다학제적, 환자 맞춤형 치료법
- (6) 의원 및 병원의 전문 인력과 간병인 사이의 상호 작용이 필요[4]

2. 환자혈액관리 가이드라인 활용팁

본 가이드라인의 구성은 핵심질문, 권고, 권고와 관련된 근거와 그에 대한 설명으로 구성되어 있습니다.

환자혈액관리의 임상적 결정에 필요한 핵심질문을 제시하고 관련 권고사항이 기술되어 있습니다. 상세내용은 본문에서 찾을 수 있으며 모듈에 따라 겹치는 내용이 있을 수 있습니다.

모듈에 따라(모듈2 중환자, 모듈 3 산부인과, 모듈 5 내과) 권고사항의 근거수준을 기술한 모듈의 경우 권고 수준의 등급은 아래와 같이 제시되었습니다.

권고수준 A	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 실행하도록 가이드 할 수 있다
권고수준 B	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 대부분의 경우에 실행하도록 가이드 할 수 있다
권고수준 C	일련의 근거들이 권고에 대한 상당한 지지를 제공하지만, 이를 적용하기엔 주의를 기울여야 한다.
권고수준 D	일련의 근거들이 불충분하고 권고사항을 적용하는데 있어서는 반드시 신중하여야 한다.

높은 근거 수준에 미치는 연구가 불충분하나 임상인들의 좋은 관례가 존재하는 지침의 경우 각 모듈 위원회 위원들의 합의에 의해 실행요점으로 기술되어 있습니다.

3. 참고문헌

1. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist*. 2011;16 Suppl 3:3-11.
2. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347-58.
3. safety and quality of blood products 2010
[Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf. [Internet]. 21 May 2010.
4. Commission E, Consumers H, Agriculture, Agency FE, Nørgaard A, Kurz J, Zacharowski K, et al. Building national programmes on Patient Blood Management (PBM) in the EU : a guide for health authorities: Publications Office; 2017.



수술

1. 수술 전 전략
2. 수술 중 전략
3. 수술 후 관리

권고 사항과 실행 요점에 대한 개요

핵심질문1

수술이 예정된 빈혈환자에서 필요한 수술 전 검사는 무엇인가?

수술 전 혈액 검사를 통하여 빈혈의 원인을 찾고 빈혈을 교정하도록 노력한다. 이에 대한 검사로는 전체혈구계산, 망상적혈구 수 및 지수, 적혈구 지수, 말초혈액도말검사, 소변검사, 대변잠혈반응검사, 가족력, PT(prothrombin time), aPTT(activated partial thromboplastin time), LFT(liver function test), 크레아티닌, 혈액형, 교차시험, 혈청철, 총철결합능(total iron-binding capacity, TIBC), 페리틴(ferritin), 비타민 B12, 엽산 수치, C 반응단백(C-reactive protein, CRP)을 측정한다.

→ 1.1.2 선택적검사 / 가. 수술 전 평가

핵심질문2

수술 전 사용할 수 있는 경구용, 비경구용 철분제제와 용법은?

철분이 부족한 환자에서 경구 철분제제는 빈혈이 경미하고 예정수술 전에 최소 4~6주의 여유가 있다면 수술 전 고려할 수 있다. 정맥 철분제제는 경구 철분제제를 선호하지 않거나 흡수 장애 등과 같이 경구 철분에 반응이 없는 환자, 혈색소 수치가 10 g/dL 이하로 중증 빈혈이 있고 예정수술까지 4~6주 이상의 여유가 없는 경우 고려할 수 있다. 정맥 철분제제는 임상적으로 허용되는 1회 최대 철분 용량은 1,000 mg으로 권장되며, 1주 1회를 초과하여서는 안되며, 환자의 혈색소 수치와 체중, 철분제제의 성분에 따라 다르다.

→ 1.1.4 빈혈의 치료 / 가. 경구 및 정맥 철분제제

핵심질문3

수술이 예정된 환자에서 출혈에 영향을 줄 수 있는 식품이나 약물은?

여러가지 식품 또는 약물이 출혈에 영향을 줄 수 있다. 일반적으로 식품으로 섭취가 되는 재료로 마늘과 은행이 있으나 우리나라의 상황에서 근거가 될만한 연구는 부족하다. 한약제에 사용이 되는 마황이나 인삼도 출혈에 영향을 줄 수 있으므로 수술 1주일 전 복용을 중단

하도록 권한다. 흔히 사용하는 약물 중에는 당뇨병 치료제인 메트포르민이나 고혈압과 협심증에 사용하는 아스피린과 와파린, 그 외 경구용 항응고제인 다비가트란이 있으며 이들 약물의 유지와 중단은 환자의 상태에 따라 결정되어야 한다.

→ 1.1.5 지혈에 영향을 미치는 약물 관리

핵심질문4

응급 수술 전 중증 환자에서 적혈구 수혈을 고려해야 하는 경우는?

출혈로 인한 저혈액량성 쇼크(hypovolemic shock)가 의심되는 경우 적혈구 수혈의 적응증이 된다. 응급 출혈이 있고 혈액학적으로 불안정한 경우 또는 산소 공급이 원활하지 않는 경우 적혈구 수혈의 적응증이 된다. 혈색소 수치가 7 g/dL 미만인 경우 또는 중증 환자의 경우 혈색소 수치가 10 g/dL 이하인 경우 적혈구 수혈을 고려할 수 있다.

→ 1.2.2 응급 수술 전 중환자에게 적혈구 수혈을 고려해야 하는 경우

핵심질문5

중증 외상환자에서 수혈의 종료 시점으로 고려할 수 있는 경우는?

중증 외상환자에서의 수혈 종료는 수술실에서 외과 의사가 수술로 출혈을 조절했거나 혈관 색전술 후 출혈 조절의 증거가 있는 경우 고려 할 수 있다. 아래의 경우, 활발하게 출혈이 없고, 급성 소생 단계에 있는 환자의 경우, 수혈을 중단하는 지침이 될 수 있다.

- 적혈구 수혈 후 혈색소 수치 ≥ 10 g/dL
- 혈장 수혈 후
 - 프로트롬빈 국제 정상화비율(prothrombin international normalized ratio, INR) < 1.8
 - Point-of-care viscoelastic test: CT-EXTEM 80 초 미만
- 혈소판 수혈 후 혈소판 수치 $> 150 \times 10^9/L$
- 동결침전제제(cryoprecipitate) 나 섬유소원농축제 투여 후
 - 섬유소원(fibrinogen) 수치 > 180 mg/dL
 - Point-of-care viscoelastic test: A5-FIBTEM 9 mm 이상

→ 1.2.5 수혈의 종료 시점

핵심질문6

에너지 디바이스의 사용이 수술 후 출혈 발생을 감소시키는 효과가 있는가?

최근에 많이 사용되고 있는 Harmonic Scalpel™, Ligasure™(vessel sealing system), Thunderbeat™과 같은 에너지 디바이스들이 고식적인 수술 방법과 비교하여 수술 후 발생할 수 있는 출혈량에 직접적인 감소 효과를 보고한 경우가 많았고, 일부 연구에서 출혈량 감소에 대한 효과는 부족하더라도 수술 시간 단축과 수술 부위 배액량 및 전체 입원 기간 감소 등과 같이 환자의 회복에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다.

→ 2.1.4 각 에너지 디바이스에 따른 개개 장기별 수술 후 합병증 발생

핵심질문7

수술 중 체온은 출혈에 영향을 미치는가?

저체온은 혈소판 기능을 저하시켜 혈액 응고 장애를 악화시키는 것으로 알려져 있다. 출혈의 증가, 창상 감염의 증가, 회복기간의 지연 등이 수술 중 저체온증의 부작용으로 알려져 있다.

→ 2.3.5 저체온증 방지

핵심질문8

검사를 위한 채혈이 빈혈을 유발하는가?

수술 후 잦은 혈액 검사는 인위적인 빈혈을 유발할 수 있으므로 채혈량, 횟수 등을 적절히 조정하여 검사를 최소화 하도록 한다.

→ 3.1 수술 후 빈혈 관리

1 수술 전 전략

1.1 예정수술의 수술 전 빈혈 평가 및 치료

1.1.1 빈혈의 정의 및 치료 근거 [1-17]

세계보건기구에서는 성인 남성의 경우 혈색소 수치 13 g/dL 미만, 성인 여성의 경우 혈색소 수치 12 g/dL 미만을 빈혈로 정의하고 있으며 특히 수술 환자에서는 남녀 모두에게서 수술 전 혈색소 수치 13 g/dL 미만인 경우에 빈혈 상태로 규정하고 있다.

비 심장 수술 환자에서 수술 전 빈혈은 1/3의 빈도로 나타날 정도로 흔히 접할 수 있는데 특히 대장암인 경우 빈혈의 빈도가 46 %까지 증가한다. 빈혈은 수술 후 환자의 이환율과 사망률에 영향을 주는데 대단위 코호트 연구에서 빈혈 환자는 수술 후 30일 이환율이 빈혈이 없는 환자보다 1.35배, 사망률은 1.42배로 증가한다. 또한 수혈은 심각한 합병증, 높은 이환율 및 암의 재발과도 관계가 있다. 최근에는 수술 전후 빈혈의 치료전략이 자율적 수혈에서 제한적 수혈로 변화하고 있다. 이는 자유로운 수혈 관행에 대한 근거가 부족하고 수혈과 관련된 여러 위험들이 있기 때문이다. 이처럼 수혈은 수혈에 따른 부작용(수혈 관련 급성 폐손상, 용혈수혈반응, C형 간염 및 에이즈와 같은 감염 등)을 유발하며 수술 후 감염 및 사망을 증가시키므로 이를 최소화하여야 한다[표 1].

[표 1] 적혈구 단위 수혈에 따른 위험도

부작용	적혈구 수혈 1 단위당 위험도
발열반응(발열성 비용혈 수혈반응)	1:60
수혈관련 혈액량 과부하	1:100
알레르기반응	1:250
수혈관련 급성 폐손상	1:12,000
C형 간염 바이러스 감염	1:1,149,000
B형 간염 바이러스 감염	1:1,208,000 to 1:843,000
면역결핍 바이러스 감염	1:1,467,000
치명적 용혈반응	1:1,972,000

Carson JL, et al. JAMA. 2016

환자혈액관리 가이드라인

빈혈환자에서 수혈은 환자의 임상적 상태에 따라 결정해야 하지만[표 2], 수혈가이드라인은 치료의 일관성과 효과를 증진하는데 도움이 될 수 있다. 12,000명 이상의 환자 데이터를 기반으로 미국의 AABB(American Association of Blood Banks)는 2016년에 수혈 가이드라인을 제시하였는데 대부분의 혈액학적으로 안정적이고 무증상 입원 환자의 경우 혈색소 수치가 7 g/dL 이하로 떨어지기 전에는 수혈을 권고하지 않고 있다. 이후 이 가이드라인을 뒷받침한 TRICC(Transfusion Requirements in Critical Care) 연구에서 빈혈이 있는 중환자에서 제한적 수혈과 자유 수혈 프로토콜 간의 30일 사망률 차이가 없음을 보고하였다. 또한 패혈성 쇼크환자에서도 제한적 수혈의 안전성에 대하여 그 효과가 입증되었다(Transfusion Requirements in Septic Shock, TRISS). 혈색소 수치 7 g/dL 수혈 기준에 대한 예외 사항으로는 심혈관 질환 환자와 심장 수술을 받는 환자에게는 혈색소 수치 8 g/dL를 수혈 역치로 고려할 수 있다. 최근 TRICS III(Transfusion Requirements in Cardiac Surgery III) 연구결과 심장 수술 환자에서 7.5 g/dL와 8.5~9.5 g/dL의 수혈 역치 사이에 사망, 심근경색, 뇌졸중, 신부전의 차이가 없음을 보고되었다. 심혈관 질환이 있으나 무증상인 고관절 골절수술을 받은 환자에서 기능적 결과는 8 g/dL의 수혈 역치가 10 g/dL의 역치와 비교하였을 때 차이가 없음을 보고하였다(Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture, FOCUS).

한편 Cochrane의 검토 및 임상시험을 종합한 메타 분석에 따르면 대부분의 환자에서 혈색소 수치가 7~8 g/dL일 때 제한적으로 수혈을 하도록 제시하였다. 그러나 급성 출혈환자에서는 빈혈이 저혈액량성 쇼크를 야기할 수 있으므로 제한적 수혈은 신중히 고려되어야한다. 지속적인 출혈로 혈액학적 불안정성이 있거나 큰 외상 환자의 경우 경험적 수혈 및 대규모 수혈 프로토콜이 필요하다.

[표 2] 성인에서 적혈구 수혈 기준

상태	수혈을 위한 혈색소 역치
증상이 있는 환자(예: 심근허혈, 혈액학적 불안정성)	10 g/dL ^[2]
입원환자	
기존 관상 동맥 질환	8 g/dL
급성 심근경색증을 포함한 급성 관상동맥 증후군	8~10 g/dL ^[3]
중환자실(혈액학적으로 안정된 경우)	7 g/dL ^[4,5]
위장관출혈(혈액학적으로 안정된 경우)	7 g/dL ^[6,7]
비심장 수술	8 g/dL ^[2]
심장 수술	7.5 g/dL ^[8,9]

상태	수혈을 위한 혈색소 역치
외래환자	
치료 중인 중양 환자	7~8 g/dL ²
완화 치료 시	증상에 따라 필요시

¹ 국립장기조직혈액관리원 수혈가이드라인 5판 참조 (Page 34, 심혈관질환 환자에서의 적혈구제제 수혈지침)

① 심혈관질환 환자 중 안정된 상태이고 증상이 없는 경우에는 혈색소 8 g/dL 미만에서 수혈을 고려한다. 급성관상동맥증후군 (acute coronary syndrome) [예: 급성심근경색(acute myocardial infarction)]이나, 불안정형협심증(unstable angina) 환자에서 혈색소 수치가 8~10 g/dL인 경우 수혈을 고려할 수 있으나, 이러한 경우 적혈구 수혈은 이익과 위험성을 고려하여 신중하게 결정하여야 한다. 급성관상동맥증후군 환자에서 혈색소 > 10 g/dL인 경우 적혈구 수혈은 사망률을 증가시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.

2 관련된 임상연구가 아직 진행되바 없으며, 저자의 의견에 따른 권고임

1.1.2 선택적 검사 [13,18-19]

가. 수술 전 평가

수술 전 혈액학적 검사는 빈혈, 유전성 또는 후천성 응고장애, 과응고 상태와 같은 질환을 발견하기 위하여 필요하다. 수술 전 이러한 이상을 확인하지 못하고, 교정하지 않으면 수술 후 이환율이 증가한다. 수술 전 혈액 검사를 통하여 빈혈의 원인과 교정에 노력을 해야 한다.

검사항목으로 다음을 측정한다.

전체혈구계산, 망상적혈구(reticulocyte) 수 및 지수, 적혈구 지수, 말초혈액도말검사, 소변검사, 대변잠혈반응검사, 가족력, PT(INR), aPTT, LFT, 크레아티닌, 혈액형, 교차시험 검사를 시행한다. 빈혈교정을 위해 혈청철(serum iron), 총철결합능(total iron-binding capacity, TIBC), 페리틴 (ferritin), 비타민 B12, 엽산 수치, C 반응단백(C-reactive protein, CRP)

□ 전체혈구계산(complete blood count, CBC)

적혈구 수, 혈색소 농도, 적혈구용적률, 백혈구 수와 감별계수, 혈소판 수

□ 적혈구 지수

평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 적혈구크기분포폭(red cell distribution width, RDW)

나. 용어 및 정상범위

□ 트랜스페린 포화도(transferrin saturation)

트랜스페린 포화도는 혈청철/총철결합능(serum iron / total iron-binding capacity)의 값으로 혈청철이 트랜스페린과 결합된 정도를 나타낸다. 평균 트랜스페린 포화도는 25(20~50) %이다.

□ 혈청철(serum iron)

60~170 $\mu\text{g/dL}$

□ 총철결합능(total iron-binding capacity, TIBC)

240~450 $\mu\text{g/dL}$

□ 트랜스페린(transferrin)

당단백질로 철의 수송을 담당하며 정상범위는 204~360 mg/dL 이다.

□ 페리틴(ferritin)

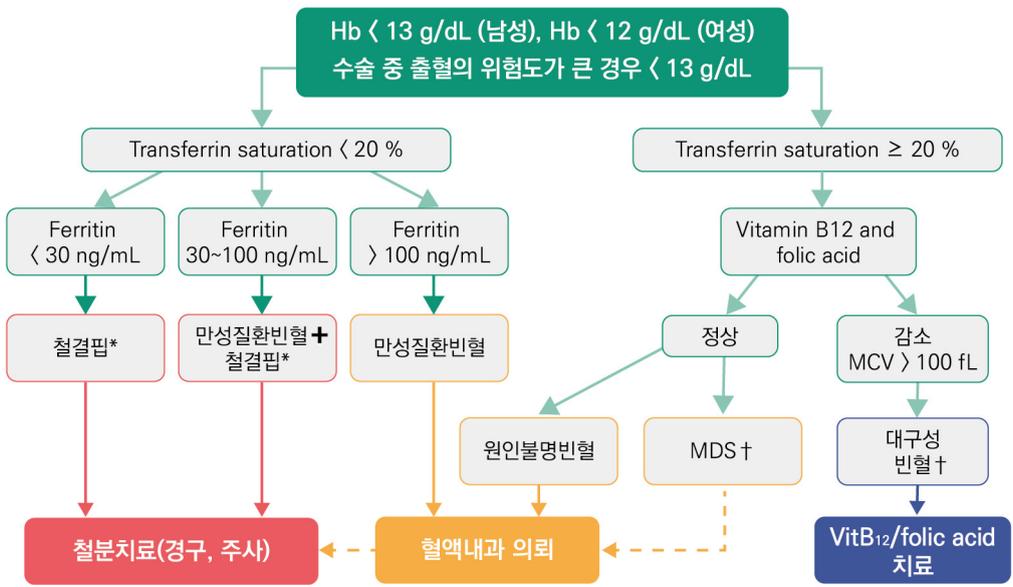
철을 저장하는 세포내 단백질로 정상적인 페리틴 혈중 농도는 남성의 경우 30~300 $\mu\text{g/L}$, 여성의 경우 30~160 $\mu\text{g/L}$ 이다. 페리틴은 급성기 반응물(acute phase reactant)로 질병이 있는 경우 상승하며, 페리틴이 상승되어도 C 반응단백이 정상인 경우 급성기 반응이 아님을 시사한다.

□ 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV) [19]

적혈구의 평균용적을 나타내며 적혈구 지수 중 가장 유용하다.

- MCV < 80 fL: 소구빈혈, 가장 흔한 type으로 철결핍빈혈이며 드물게 thalassemic syndrome, heme 합성장애 시 나타남
- MCV 80~100 fL: 정구빈혈, 염증이나 만성질환시 나타남
- MCV > 100 fL: 대구빈혈, Vit B 12 부족 시 보임

1.1.3 수술 전 빈혈 진단과 치료 알고리즘 [20]



MCV, Mean corpuscular volume; MDS, myelodysplastic syndrome.
* 악성종양 여부 평가를 위해 소화기 내과 의뢰, + 혈액내과 의뢰

Bisbe E, et al. British Journal of Anaesthesia. 2014

〈그림 1〉 수술 전 빈혈 치료 알고리즘[20]

1.1.4 빈혈의 치료 [11,19,21-24]

수술 전 빈혈은 환자의 25~75 %에서 발견이 되며, 특히 노인에서 발생률이 높다. 또한 대수술 후에는 90 %까지도 발생률이 높아지므로 적극적인 치료가 필요하다. 수술 전 빈혈은 수술 결과에 부정적인 영향을 미치므로 반드시 교정해야 하나 많은 연구 결과 수혈로 교정하는 경우 빈혈 상태에서의 수술보다 더 나쁜 결과를 초래하는 것으로 알려져 있으므로 수혈을 통한 수술 전 빈혈 치료는 권장되지 않는다. 통상적으로 빈혈을 치료하는데 혈색소와 적혈구 생성에 3~4주간의 시간이 필요하므로 많은 출혈이 예상되는 수술은 응급상황이 아니라면 빈혈 치료 이후로 연기하는 것을 고려하여야 한다.

가. 경구 철분제제

철분이 부족한 환자에서 경구 철분제제는 빈혈이 경미하고 예정수술 전에 최소 4~6주의 여유가 있다면 수술 전 고려할 수 있다. 가격이 저렴하고 사용하기 편하며 상대적으로 안전하나 오심, 설사, 변비 복통과 같은 위장장애 등이 발생할 수 있다. 또한 대장 균주에 영향을 주어 장염을 유발하며, 음식, 제산제 등에 흡수에 영향을 준다.

나. 정맥 철분제제

경구 철분제제를 선호하지 않거나, 순응도가 낮은 환자, 흡수 장애 등과 같이 경구 철분에 반응이 없는 환자, 혈색소 수치가 10 g/dL 이하로 중증 빈혈이 있고 예정수술까지 4~6주 이상의 여유가 없는 경우, 혈색소 수치가 10 g/dL 이상이라도 출혈의 위험도가 큰 수술이 예정인 환자의 경우 고려할 수 있다. 부작용으로는 경미한 가슴 압박감, 관절통 근육통 등이 발생한다.

정맥 철분제제는 Ganzoni formula(각주 (total iron dose = [actual body weight × (15-actual Hb)] × 2.4 + iron stores))을 이용하여 전신 철분 결핍량을 계산할 수 있으나 임상적으로 허용되는 1회 최대 철분 용량은 1,000 mg으로 제한되며, 1주 1회를 초과하여서는 안된다. 따라서 권장 사항은 1,000 mg을 투여한 다음 혈색소 반응을 평가한다. 혈색소 반응은 1주일까지 50 % 반응, 2주까지 75 % 반응으로 매우 빠르기 때문에 주입 후 약 2~3주 후에 농도를 재확인한다. 저용량 정맥 철분제는 1회 최대 200 mg, 1주 최대 600 mg을 투여할 수 있고, 고용량 정맥 철분제는 1회 최대 1,000 mg, 1주 최대 1,000 mg을 투여할 수 있다. 저용량 정맥 철분제는 투여 시간이 긴 반면, 고용량 정맥 철분제는 투여시간이 짧다. 고용량의 경우 2~3주 안에 급격하게 적혈구 생성을 독려할 때 사용 가능하다. 즉 4~6주 정도의 여유가 있는 환자라면 굳이 수술 전 빈혈 교정을 위해 고용량의 정맥 철분제를 사용할 필요가 없지만 만일 2~3주 안에 수술을 해야만 한다면 고용량의 정맥 철분제를 사용해야 한다.

[표 3] 정맥 철분제제 성분별 용량 전략[11]

	Iron Gluconate	Iron Sucrose	LMW Iron Dextran	Ferric Carboxymaltose	Iron Isomaltoside
상품명	Ferlecit	Venofer	Cosmofer, INFeD	Ferinject	Monofer
탄수화물 복합체 성분	Gluconate	Sucrose	Dextran	Carboxymaltose	Isomaltoside
혈장 반감기 (시간)	1	6	20	16	20
페리틴 피크	24시간	24시간	7~9일	24일	해당 없음
철 용량 (mg/dL)	12.5	20	50	50	100
1회 최대투여량 (mg)	125	200	20 mg/kg	1000 mg 또는 20 mg/kg (Ferinject)	20 mg/kg
1000 mg당 투약 시간 (분)	720	300	90~150	≥ 15	≥ 15
첫 회 이후 다음 투약까지의 권장 간격	14일 동안 최대 8회 투약	회당 200 mg, 14일 내에 최대 1000 mg 투약	매일 계산된 용량 투여 가능	1주 간격	주당 한번에 200~1000 mg 투여
총 용량 주입	아니오	아니오	예	예	예
시험 용량 필요	아니오	아니오	예	아니오	아니오

Warner MA, et al. Anesthesia & Analgesia. 2020

다. 적혈구형성인자(erythropoietin, EPO)

적혈구형성인자(erythropoietin, EPO)는 신장에서 분비되는 당단백질 호르몬으로 세포 저산소증 시 분비가 촉진된다. 적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)는 epoetin alfa, darbepoetin alfa, biosimilars 등이 있다. 수술 전 빈혈에서의 적혈구형성인자 사용에 대한 이득은 확실하지 않으며, 고혈압, 혈전색전증과 같은 심혈관계 위험도를 증가시킨다는 보고가 있으며 적혈구생성자극제 치료는 조절되지 않는 고혈압, 최근 관상동맥질환 혹은 뇌졸중의 병력이 있는 환자에게는 적절하지 않다. 수술 전후의 단기 사용이 혈전색전증의 위험을 높인다는 증거는 미약하다. 적혈구생성자극제의 사용은 정규수술을 받는 빈혈환자에게는 권장되지 않는다.

염증질환 환자에서 빈혈이 있는 경우 epoetin alfa를 최소 수술 3주전에 매주 600 단위/kg 투여를 권고한다.

1.1.5 지혈에 영향을 미치는 약물 관리 [25-55]

가. 아스피린

아스피린은 platelet cyclooxygenase를 비가역적으로 억제하여 수술 중 출혈과 출혈성 합병증을 증가시킬 수 있다. 그러나 아스피린이 수술 전후 혈관 합병증, 특히 심장 및 혈전증으로 인한 합병증을 예방하는 데 도움이 될 수 있다. 아스피린의 수술 전후 이점 및 위험은 아스피린에 대한 환자의 적응증과 수술의 종류에 따라 다르다.

예를 들어, 한 관찰 연구에 따르면 수술 전 아스피린의 중단은 심장 관상동맥우회술(CABG)을 받는 환자의 원내 사망률 증가와 관련이 있다. 그러나 비심장 수술을 받은 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 연구(POISE-2 trial)에서는 수술 전후 아스피린이 출혈 위험을 증가시키지만 심혈관 합병증 및 사망률을 낮추지 못했다. 이 연구의 하위 그룹 분석에서도 아스피린 투여가 급성 신장 손상의 위험을 줄이거나 정맥 혈전 색전증(VTE) 예방에 도움이 되지 않는 것으로 나타났다.

아스피린의 투여를 지속하거나 중단에 관한 권장 사항은 수술의 종류와 환자의 적응증에 따라 다르다. 아스피린의 지속 투여가 권장 되는 예는 아래와 같다.

- CABG를 받는 환자
- 혈관 수술을 받는 환자
- 경피적 관상 동맥 중재술을 받고 이중 항혈소판 요법의 일환으로 아스피린을 복용중인 환자
- 최근 급성 관상동맥증후군을 앓고 있는 환자
- 비심혈관 수술(백내장 수술 제외)을 받는 심혈관 질환이 있는 환자
- 백내장 수술을 받는 환자

아스피린은 경미한 치과 수술이나 피부과 시술을 받는 대부분의 환자에서 안전하게 투여될 수 있다. 2차적인 예방을 위해 아스피린을 복용하는 다른 환자의 경우 수술 전후 아스피린의 위험과 이점에 대해 환자, 외과의, 심장 전문의 또는 신경과 전문의와 상의하도록 한다.

지속적인 치료가 필요한 환자에서 아스피린은 비경구제제가 없으므로 직장 좌약으로 대체하여 사용이 가능하다.

[표 4] 지혈에 영향을 주는 약물의 작용 시간과 투여 중지 시기[25-31]

일반명	반감기	투여 중지 시기	
		Minor surgery	Major surgery
와파린	20-60시간	3-5일*	3-5일
펜프로쿠몬	70-130시간	5-7일*	5-7일
아픽사반	8-15시간	24시간**	48시간**
리바로사반	5-9시간 (고령자: 11-13시간)	24시간**	48시간**
릭시아나	10-14시간	24시간**	48시간**
베트릭사반	19-27시간	≥4일	≥4일
다비가트란	12-17시간	CrCl [†] > 50 ml: 24시간 CrCl < 50 ml: 72시간	CrCl > 50 ml: 72시간 CrCl < 50 ml: 120시간
아스피린	7-10일	지속	지속
클로피도그렐	7-10일	5-7일	5-7일
프라수그렐	7-10일	5-7일	5-7일
티카그렐러	5-7일	3-5일	3-5일

*경우에 따라 약물을 계속 투여할 수 있음.

**신기능 장애가 있는 경우, 투여 중단 간격이 연장되어야 하거나 검사를 통해 중단 시기를 결정해야 할 수 있음.

[†]CrCl, creatinine clearance

나. 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)

NSAID의 항혈소판 효과는 고리형산소화효소(cyclooxygenase)의 동형단백질(isoform)인 cyclooxygenase(COX)-1을 가역적으로 억제하여 thromboxane-A₂(TxA₂) 생성을 감소시킨다. TxA₂는 활성화된 혈소판에 의해 생성되어 혈소판 응집을 유발한다. 이러한 항혈소판 효과는 수술 전후 출혈 위험을 증가시키지만 아스피린과 마찬가지로 수술 전후 vascular event의 위험을 줄일 수 있다.

셀레콕시브와 같은 선택적 COX-2 억제제는 신독성의 위험성이 있지만 혈소판 기능에 최소한의 영향을 미친다. 대부분의 선택적 COX-2 억제제 및 비 선택적 NSAID는 유해한 심혈관계 작용을 갖는 것으로 보인다.

비아세틸화 비스테로이드(non-acetylated nonsteroidals) 약물은 항혈소판 효과가 없다.

다. 한약

자주 사용되는 민간 약물은 혈액 응고 및 마취제와의 상호 작용을 포함하여 수술 전에 해로운 영향을 미칠 수 있다. 담당의는 환자가 복용하는 약물을 먼저 밝히지 않는 경우가 많기 때문에 수술 전 환자의 한약, 식품형 약물 등의 복용에 대해 구체적으로 문진해야 한다.

한약이 수술 결과를 개선한다는 증거는 없으며 이러한 약제가 수술 후 합병증을 증가시킬 수 있다는 이론적 배경이 존재한다. 일부 약초의 순도와 성분이 불분명하기 때문에 적어도 수술 1주일 전에 이러한 제제를 중단하는 것이 좋다. 일반적으로 사용되는 4가지 민간 약물 요법을 조사한 결과에서는 다음과 같은 사실이 발견되었다.

- 마황: 심장 마비 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으므로 수술 최소 24시간 전에 중단해야 한다.
- 마늘: 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로 수술 최소 7일 전에 중단해야 한다.
- 은행 나무: 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로 수술 36시간 전에 중단해야 한다.
- 인삼: 혈당을 낮추고 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로 수술 최소 7일 전에 중단해야 한다.

라. 메트포르민(metformin)

메트포르민에 의해 유발된 혈소판 기능 이상이 보고된 연구가 있으며 실제로 메트포르민은 혈소판 응집을 예방하는 것으로 승인되어 있다. 이러한 메트포르민의 효과는 당뇨병 환자의 심혈관 합병증 예방에 도움이 된다고 여겨진다. 일부 경우, 특히 불필요하게 메트포르민을 복용하는 사람들에게는 부작용이 생길 수 있다. 메트포르민은 플라스미노겐 활성화제 억제제 1(plasminogen activator inhibitor 1)의 활성을 감소시켜 섬유소용해의 특성도 가지고 있다. 메트포르민의 부작용으로서 드물기는 하나 위장관 출혈과 같은 치명적인 출혈 사례도 볼 수 있으므로 출혈의 가능성을 염두에 두어야 한다.

1.1.6 특별한 지혈 장애의 관리 [56-60]

가. 파종성혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)

정상적인 지혈은 혈관의 손상 부위에서 혈전을 형성하고 조직 복구를 위해 혈전을 용해하는 과정을 포함한다. 혈관 손상이 없을 때 응고의 활성화를 방지하고 혈전을 손상 부위로 제한하기 위해 혈액응고 기전 안에는 여러 되먹이 기능이 내장되어 있다.

DIC 에서 응고 및 섬유소 용해 과정이 비정상적으로 활성화되어 지속적인 응고 및 섬유소 용해를 유발하여 부정적인 결과를 초래하게 된다.

DIC는 특정 상황에서 응고 병증 및/또는 섬유소 용해의 소견을 기반으로 하는 임상 및 검사적 진단이다. 단일 진단 검사로는 진단을 정확하게 확인하거나 배제할 수 없다.

환자의 다른 병인이 명백하지 않은 한 혈소판 감소증, 응고 인자 소비(예: 연장된 PT, aPTT; 낮은 fibrinogen) 및 섬유소 용해(예: fibrinolysis, D-dimer의 증가)의 검사 결과가 있는 경우 급성 DIC로 진단 할 수 있다. 출혈이나 혈전증이 있으면 진단에 도움이 되지만 진단에 필수는 아니다.

DIC는 진행 중인 트롬빈 생성 및 섬유소 용해 과정이다. 따라서 DIC 치료의 주요 원칙은 진행 중인 응고 및 혈전증의 자극을 제거하기 위해 근본 원인을 치료하는 것이다. 혈액학(hemodynamic) 및 호흡 보조 지원(ventilator support), 급성 용혈성 수혈 반응에 대한 적극적인 수분 공급(aggressive hydration)과 심한 출혈에 대한 적혈구 수혈은 중요한 치료이다.

출혈이 심하거나 긴급/응급 수술이 필요한 환자 및 혈소판 수가 50,000 / μ L 미만인 환자는 혈소판 수혈을 받아야 한다. 일반적으로 체중 10 kg당 일반 혈소판 1~2개 단위 또는 매일 단일 기증자 성분 수혈을 받아야 한다. 지속적인 혈소판 소비로 인해 혈소판 수의 증가는 예상보다 적을 수 있다.

심각한 출혈과 유의하게 연장된 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 또는 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 또는 섬유소원(fibrinogen) 수치가 < 50 mg/dL 이고 심각한 출혈이 있는 환자는 응고 인자 보충을 받아야 한다. 다른 선택으로 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP) 또는 동결침전제(cryoprecipitates)와 같은 관련 혈장을 사용할 수 있다. Cryoprecipitate는 FFP보다 적은 부피로 우수한 섬유소원(fibrinogen)을 공급할 수 있다.

- 혈장 섬유소원(fibrinogen) 수치가 100 mg/dL 미만이면 cryoprecipitate를 투여하여 100 mg/dL 이상으로 증가시킨다.
- 혈장 섬유소원 수치가 > 100 mg/dL 이고 PT 또는 aPTT가 유의하게 상승된 경우 FFP를 투여한다. 목표는 응고 검사를 정상화하는 것이 아니라 출혈을 줄이는 것이다.

항섬유소용해제 및 prothrombin complex concentrate(PCC)는 일반적으로 금기 사항이다.

1.1.7 자궁근종절제술 또는 자궁절제술 예정인 여성에서의 수술 전 처치 [61-72]

가. 생식샘자극호르몬분비호르몬 유사제(gonadotropin-releasing hormone analogues, GnRH agonist)

GnRH agonist는 생식샘자극호르몬과 생식호르몬(에스트로겐과 프로게스테론)의 작용을 조절하는 약물이다. 에스트로겐이 자궁근종의 발생과 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 이를 억제하기 위한 목적으로 GnRH agonist가 사용될 수 있다.

수술 전 GnRH agonist의 사용이 자궁과 자궁근종의 부피를 줄이고 수술 전 혈색소 수치를 향상시키는 것에 대해서는 임상적 근거가 분명하다. 그러나, 환자는 투여기간 동안 열성홍조, 두통, 어지러움, 질염, 유방의 크기변화 그리고 식은 땀 등의 관련 부작용을 겪을 수 있다.

자궁근종절제술이 예정된 여성에서 GnRH agonist의 사용은 수술 중 실혈을 유의하게 감소시킨다. 그러나, 수술시간, 수술 중 수혈, 재원기간과 수술 후 자궁근종의 재발과의 연관성에 대해서는 아직 명확한 임상적 근거가 없다.

GnRH agonist는 수술 전 빈혈 또는 수술 중 실혈의 최소화뿐만 아니라, 매우 큰 자궁이나 자궁근종을 가진 여성 또는 복부 절개의 최소화를 위해서도 선택적으로 사용될 수 있다. 그러나, 모든 자궁근종절제술 또는 자궁절제술이 예정된 환자에서 GnRH agonist를 사용하는 것은 권장되지 않는다.

나. 프로게스테론(progesterone), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulators, SERMs), 에스트로겐 수용체 길항제(estrogen receptor antagonist), 도파민 작용제(dopamine agonists)

자궁근종의 부피, 수술 전 혈색소 수치, 실혈 및 수혈의 감소에 유의한 영향을 준다는 임상적 근거는 없다.

다. 자궁수축제: misoprostol(cytotec), prostaglandin E2 analogues(dinoprostone), oxytocin

자궁근종절제술 전 misoprostol과 prostaglandin E2 analogues을 질강내 투여하는 것이 수술 중 실혈을 유의하게 감소시킨다. 그러나, oxytocin은 자궁근종절제술 중 실혈을 유의하게 감소시키지 못한다. Misoprostol의 수술 전 사용은 자궁절제술이 예정된 여성에서도 실혈을 감소시키고, 수술 후 혈액소 수치를 향상시켜줄 수 있다.

1.1.8 동의서와 사전연명의료의향서(특정 종교 등에 대한 고려)

환자의 선호도와 다양한 혈액 성분 또는 혈액 보존 방식의 수용이나 거부는 수술 전에 논의되어야 한다. 최적의 치료를 위한 수용 가능한 옵션이 제공되도록 수술 전에 관련 동의서 및 사전 의향 지시서를 확보하고 문서화해야 한다.

특정 환자는 수혈을 거부할 수 있으며, 적절한 혈액 제제가 다른 이유로 제한되거나 사용 불가능할 수 있다. 이러한 상황은 심각한 빈혈의 치료와 심각한 출혈 가능성이 있는 경우에 어려움이 있다.

환자의 선호도, 가치, 신념 및 자기 결정권을 존중하면서 가장 효과적인 치료를 제공할 수 있도록 수용 가능한 대안에 관한 구체적인 조치가 미리 이루어져야 한다. 예를 들어, 급성동량성혈액희석법(acute normovolemic hemodilution, ANH)은 혈액이 폐쇄 회로 연속 흐름으로 유지되는 방법으로, ANH에 동의하는 일부 여호와의 증인에게 좋은 옵션이 될 수 있다.

1.2 응급 수술의 수술 전 평가

1.2.1 대량 수혈의 정의 [73]

대량수혈은 24시간 이내에 8~10단위 이상 또는 1시간 이내에 4~5단위를 수혈하는 것을 말한다.

※ 통상 혈액량은 체중 1 kg 당 75 mL 또는 체중이 70 kg인 성인에서 약 5,000 mL로 추산할 수 있으므로 대략 10단위 이상의 농축적혈구 수혈이 요구되는 경우를 대량출혈로 간주할 수 있다. 이 외에 3시간 이내에 환자혈액량 50 % 이상의 수혈이 요구되는 경우, 1시간 이내에 혈액 4단위를 수혈 받았는데 추가 수혈이 필요할 것으로 판단되는 경우, 그리고 분당 150 mL 이상의 출혈이 있는 경우를 대량출혈로 조기 판정하기도 한다.

1.2.2 응급 수술 전 중증 환자에게 적혈구 수혈을 고려해야 하는 경우 [74]

- 출혈로 인한 저혈액량성 쇼크(hypovolemic shock)가 의심되는 경우
- 응급 출혈이 있고 혈액학적으로 불안정한 경우 또는 산소 공급이 원활하지 않는 경우
- 혈색소 수치가 7 g/dL 미만 인 경우 또는 중증 환자의 경우 혈색소 수치가 10 g/dL 이하 인 경우
- 안정성 심혈관계 질환(stable cardiac disease) 환자에서 혈색소 수치가 7 g/dL 미만
- 기계 환기가 필요한 환자의 경우 혈색소 수치가 7 g/dL 미만

1.2.3 응급 수술 전 패혈증 환자에서 적혈구 수혈을 고려해야 하는 경우 [69]

패혈증 환자별로 수혈이 필요한지 각각 평가가 필요하다. 이는 패혈증 환자에서 수혈이 조직의 산소 공급 효과 있는지에 대한 증거가 아직 부족하기 때문이다.

1.2.4 응급 수술 전 적혈구 수혈로 인한 위험성 [75]

적혈구 수혈은 병원 내 감염의 증가와 연관되어 있다. 적혈구 수혈은 다장기 부전과 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 독립적인 위험인자이다. 적혈구 수혈은 중환자실 재원기간, 입원기간, 합병증, 사망률의 증가와 독립적으로 연관이 있다.

1.2.5 수혈의 종료 시점 [76-80]

수혈의 종료는 수술실에서 외과 의사가 출혈을 조절했거나 혈관 색전술 후 출혈 조절의 증거가 있는 경우 고려 가능하다. 아래의 경우, 활발하게 출혈이 없고, 급성 소생 단계에 있는 환자의 경우, 수혈을 중단하는 지침이 될 수 있다.

[표 5] 수혈의 종료 시점을 시사하는 소견[76-79]

- 적혈구 수혈 후 혈색소 수치 ≥ 10 g/dL
- 혈장 수혈 후
프로트롬빈 국제 정상화비율(prothrombin International normalized ratio, INR) < 1.8
Point-of-care viscoelastic test: CT-EXTEM 80초 미만
- 혈소판 수혈 후 혈소판 수치 $> 150 \times 10^9/L$
- 동결침전제제(cryoprecipitate) 나 섬유소원농축제 투여 후
섬유소원(fibrinogen) 수치 > 180 mg/dL
Point-of-care viscoelastic test: A5-FIBTEM 9 mm 이상

1.3 기타 수술 전 고려사항 [81]

Gombotz H 등에 따르면 예정된 수술에서의 수혈은 97.4 %의 경우에서 예측 가능하다고 한다. 즉 수술 전 빈혈의 정도, 수술 과정에서의 실혈량 그리고 수혈을 시행할 기준을 어떻게 정할 것인가에 따라 결정된다는 것이다. 이러한 관점에서 볼 때 수술 전 빈혈의 개선과 수술 중 발생할 실혈을 최소화하기 위한 수술 전 준비는 매우 중요하다. 앞서 수술 전 빈혈 개선, 수술 중 실혈을 줄이기 위한 조치들에 덧붙여서 수술의 특성에 따른 사전 준비가 필요할 것이다. 예를 들면 중앙 수술의 경우 과다 출혈이 예상된다면 antifibrinolytics의 사용, 수술 준비 시 저체온으로 부터의 보호, cell saver의 사전 준비, 중앙 주변의 혈류를 차단하는 수술 전 색전술 등이 시도 될 수 있다. 중요한 것은 가능한 모든 노력을 기울여서 수술 중의 출혈을 최소화해야 한다는 것이다.

2 수술 중 전략

2.1 외과 수술용 에너지 절삭기 [79,82-99]

현재의 수술은 술기의 발달에 더하여 사용되는 기구의 발전과 다양성에 많은 영향을 받는다. 그리고 이러한 기구들은 지금도 계속 개발되고 있다. 수술에 사용되는 수많은 기구들 중에서 비교적 최근 도입된 박리, 혈관응고에 주로 사용되는 대표적인 기구는 Harmonic Scalpel™과 Ligasure™, Thunderbeat™가 있는데 현재 개복 수술뿐만이 아니라, 복강경 수술에서도 거의 필수적인 기구가 되었다. 외과적 수술 중에 큰 혈관에 대해서는 수술용 클립, 표준 봉합 기술, 자동봉합기 등을 사용하여 출혈 없이 수술을 할 수 있으며 작은 혈관에 대하여 외과 수술용 에너지 절삭기를 사용하면 적절한 지혈이 가능하다.

2.1.1 초음파 절삭기구 Harmonic scalpel™(Ethicon)

가. 원리

Generator에서의 전기 에너지를 hand piece에서 기계적 에너지(ultrasound)로 전환되는데, 양날의 진동(55.500 Hz/sec)으로 유발되는 열이 조직의 단백질을 sticky coagulum으로 변성 시킨다. 진동으로 blade안의 조직을 신장시켜 탄성 한계를 초과할 때 절단 되는데, Active blade tip이 조직내의 압력 차이로 세포 내 수분을 증발시켜 공동화 현상이 생긴 후 조직간 분리가 뚜렷해져 절제가 용이해 진다. Active blade에서의 진동이 단백질 수소결합을 파괴시키고, 마찰 때문에 발생하는 2차 열로 인해(< 63 °C) 단백질이 sticky coagulum으로 변해 작은 혈관을 접착시킨다.

나. 특징

낮은 온도에서 작동하여 조직 손상을 최소화 할 수 있고 몸 안으로 전기가 유입되지 않아서 근육과 신경에 자극이 없다. 신형은 속도가 다소 호전되었지만 혈관지혈 차이에 대해서는 의문점이 있다. 다른 기구와 달리 실제 사용 전에 선 연결 후 작동 테스트가 필요하다.

2.1.2 양극성 전기응고기구 Ligasure™(Medtronic)

가. 원리

전류와 압력의 조합으로 혈관 내에 있는 collagen과 elastin을 녹임으로써 내강 sealing을 유발한다. Bipolar 조직 결찰기로 조직 저항을 측정 후 적절한 에너지로 결찰 및 지혈을 유도하므로 주변조직에 열손상 정도가 적다.

나. 특징

한번에 더 큰 면적의 절제가 가능하고 작동 중에도 가장 낮은 온도(60도)를 유지하다가 빠르게 냉각되어 장기 손상 가능성이 낮다. 7 mm 이하 혈관의 sealing이 가능하며 영구적으로 혈관내강을 붙여서 폐색시킨다. 정상혈압의 3배까지도 견딜 수 있고 주변조직으로 최소한으로 열이 확산되어 조직의 들러 붙음과 그을림현상이 적다.

2.1.3 초음파 전파절삭기 Thunderbeat™(Olympus)

가. 원리

초음파 에너지로 조직을 빠르게 박리 하면서 양극성(bipolar) 고주파 에너지로는 즉각적인 조직 응고와 혈관 봉합이 가능하다. 즉 박리나 지혈 기능을 하나의 기구에서 모두 사용 가능하도록 고안되었다.

나. 특징

소량의 열 확산으로 직경 7 mm 혈관도 결찰 후 절단이 가능하다. 특유의 조(jaw)모양 구조로 정확한 박리 및 절단을 할 수 있고 향상된 양극성 고주파를 통한 지혈이 동시에 가능하다. 2가지 에너지를 이용하여 조직을 절제할 수 있으며, 응고 속도가 빠르고 효율성이 높아서 수술시간을 단축하는데 도움 되지만 기구 및 수술 수가는 상대적으로 비싸다.

2.1.4. 각 에너지 디바이스에 따른 개개 장기 별 수술 후 출혈 합병증 발생

출혈은 수술 시 가장 문제 되는 합병증 중의 하나이다. 현재 수술은 수술 기법과 아울러 다양한 기구들의 발전에 의해 영향을 받는다. 에너지 디바이스들이 실제 각각 장기별로 수술 후 생기는 출혈 합병증에 효과가 있는지에 대해 여러 논문을 통해 알아보았다. 대부분 연구에서 고식적인 수술 방법에 비교하여 출혈량에 직접적인 감소 효과를 보고한 경우가 많았고, 일부 연구에서 출혈 감소에 대한 유의한 효과가 없더라도 수술 시간 단축과 수술 부위 배액량 및 전체 입원 기간 감소 등과 같은 환자의 회복에 대부분 긍정적인 영향을 미치고 있는 것으로 확인되었다.

2.2 국소 도포용 지혈제 및 조직 접착제

국소 도포용 지혈제, 조직 접착제, 섬유소 실란트(밀폐제) 및 자가 혈소판 겔이 선택적으로 출혈을 줄이기 위한 표준 술기 및 전기 소작이나 기타 에너지 디바이스에 부가적으로 사용할 수 있다. 혈액 응고를 향상시키는 약제를 국소적으로 적용하면 전신적인 노출 없이 적용 부위에 사용 할 수 있다.

지혈제(Hemostat)		밀폐제(Sealant)
<ul style="list-style-type: none"> 출혈을 멈추는데 사용 출혈 부위에 직접 사용 출혈이 되고 있는(actively flowing blood) 곳에 사용 		<ul style="list-style-type: none"> 수술 부위의 액체, 기체 등이 새어나가는 것을 방지 방어막 형성을 위해 건조하거나 고정된 조직에 적용
<ul style="list-style-type: none"> 물리적(Mechanical) Gelform, Surgicel, Avitene Active :Thrombostat Combined :Flo seal 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrin glue :Tisseel, Greenplast Beriplast®, Tachosil® 	<ul style="list-style-type: none"> PEG* polymer :Coseal Abumin & Gutaraldehyde :Bioglue®

*PEG: Polyethylene Glycol

〈그림 2〉 국소지혈제의 종류

2.3 수술 중 혈액 보존(salvage) 및 손실 억제

수술 후 혈액 응고장애 및 출혈은 심폐우회술로 인한 심혈관수술의 일반적인 합병증이며 동종 수혈의 증가를 초래한다. 비단 심혈관수술 외에도 최근에는 다양한 중증질환 및 고령환자의 수술에 따른 출혈, 응고장애가 늘어나고 있는 상태이다. 이러한 출혈과 수혈 모두 수술 후 사망률과 유병률을 높일 수 있다.

환자 혈액 관리는 동종 수혈을 크게 줄이고 임상 결과를 개선하며 혈액 자원을 보존할 수 있다. 그 중 혈액을 보존하고 손실을 억제하는 것이 수술과 관련된 환자 혈액 관리의 핵심이라고 할 수 있겠다. 따라서 아래의 몇 가지 방법을 소개하고자 한다.

2.3.1 수술 중 급성동량성혈액희석(acute normovolemic hemodilution, ANH)

ANH는 정상 초기 혈액소 수치(hematocrit)를 가진 선택된 환자에서 수술 중 1,000 mL 이상의 혈액 손실이 예상되는 경우 사용할 수 있는 적합한 혈액 보존 기술이다. 이 방법은 마취 유도 직후 환자로부턴 혈액을 수집하고 대체 수액(정질용액 혹은 교질용액)을 투여하여 정상 혈액량을 유지하는 것이다. 이 방법은 혈액의 점도를 낮추기 때문에 조직 산소공급을 향상 시키고 전혈에 포함된 응고인자들, 특히 건강한 혈소판들을 재 주입하기 때문에 출혈량, 수혈량을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 하지만 혈액소 9 g/dL 이하인 환자, 신장기능이 안 좋은 환자, 그 외 응고장애, 중증 폐질환, 겸상적혈구(sickle cell) 질환이 있는 경우는 금기이다.

ANH는 건강한 젊은 성인에게 사용할 때 가장 안전하지만 종교적 이유, 개인적 신념 등을 이유로 무수혈을 원하는 다른 그룹에서도 사용할 수 있다. 문제를 단순화하고 일관성을 유지하기 위해 대개의 병원에서는 모든 환자에게 폐쇄 회로를 적용하는 방식으로 ANH를 수행한다. 혈액 희석을 위해 적정수액(정질용액 또는 교질용액)을 선택할지는 임상적으로 판단한다.

2.3.2 수술 중 혈액 회수 및 보존

수술 전에 수술 중 혈액 손실을 대비하여 환자의 혈액을 채취하는 수술 전 자가 기증(preoperative autologous donation, PAD) 및 급성동량성혈액희석(ANH)과 달리 수술 중 혈액 보존(blood salvage)은 수술 중 이미 흘러거나 손실된 혈액을 회수하는 방법이다. Cell saver로 불리우며 한국어로는 적혈구 수집기라고 불리운다. 수술 중 수집된 혈액을 세척 또는 여과하여 수집된 혈액

환자혈액관리 가이드라인

중에 있는 약물, 수액은 99 % 제거된 상태로 환자에게 다시 수혈하는 것이며 환자에게 이는 일반적으로 안전하며 부작용 발생률이 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 이 방법은 수술 후 출혈을 회복하는 데 매우 중요한 방법이다. 심장 수술에서, 세척된 종격동 혈액의 재주입은 특히 동종 혈액 제제를 받아들이지 않는 환자에게서 혈액 보존의 한 방법으로 고려 될 수 있다. 심사평가원 급여기준은 아래와 같다.

[표 6] 적혈구 수집기를 이용한 자가수혈의 급여기준(보건복지부 고시 제2019-255호)

- | |
|--|
| 가. 심장수술 환자 |
| 나. 희귀혈액형 또는 다수의 비예기항체 등으로 적합한 동종혈액을 구하기 어려운 경우 |
| 다. 급속한 실혈이 있거나 광범위한 수술로 인하여 600 ml이상 수혈이 예상되는 경우 등
(다만, 40 kg이하의 소아는 전혈량 대비 15 %이상 실혈이 예상되는 경우) |
| 라. 위 적응증에 해당되지는 않으나 종교적인 이유 등으로 환자가 수혈을 거부하는 경우에는 자가수혈
비용(치료 재료 비용 포함) 전액을 본인이 부담함 |

2.3.3 자가 혈소판 풍부 혈장 성분 채집술

(autologous platelet-rich plasmapheresis, APRP)[100]

APRP는 수술 시작전에 정맥 카테터를 통해 전체 체내 혈액량의 약 20~30 %를 빼내고 혈액학적 안정 및 혈액 볼륨을 채우기 위해 대체수액(정질 또는 교질용액)을 투여하고 모아진 혈액을 원심분리기를 통해 적혈구(red blood cells, RBC), 혈소판 부족 혈장(platelet-poor plasma, PPP), 혈장 풍부 혈장(platelet-rich plasma, PRP)으로 나누었다가 적혈구는 환자 상태에 따라 바로 재 주입하고 PRP, PPP는 헤파린 효과가 없어진 후(protamin 주입 후) 다시 재 주입하여 출혈을 줄이는 방법이다. 전통적인 APRP 기법은 긴 시간, 높은 비용, 혈액학적 불안정, 방법의 불편함 등의 단점이 있으나 최근에는 심폐우회로술 시행 이후에 위의 과정을 시작함으로써 위의 단점들을 대부분 극복하여 좋은 결과들을 보여주고 있다. 아직 국내에서는 관련 장비 및 기술이 시행되지는 않고 있다.

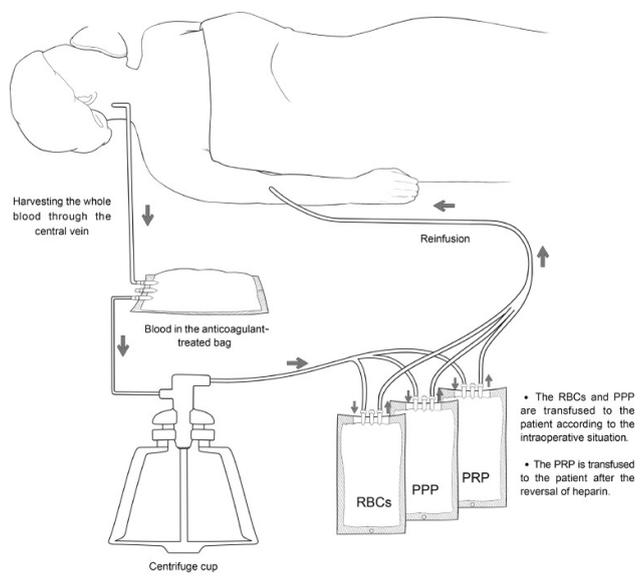


Fig 1. The procedure of autologous platelet-rich plasmapheresis.

Bai SJ, et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020

〈그림 3〉 자가혈소판 풍부 혈장 채집술 도식[94]

2.3.4 지혈제의 사용 [78]

가. 종류 및 적응증

지혈제는 출혈 위험을 줄이거나 항응고제 또는 기타 지혈 장애의 원인으로 인한 과도한 출혈을 치료하는 데 사용할 수 있다. 대부분의 경우 사용은 증명된 임상시험 결과보다는 임상경험에 의존한다.

□ 항섬유소 용해제(anti-fibrinolytic agent)

가장 일반적으로 사용되는 수술 중 약제로 이들은(tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid) 라이신 유도체(lysine analogues)로서 심폐 우회술(cardiopulmonary bypass, CPB)을 사용하는 심장 수술 및 심각한 출혈이 있는 수술에 사용되며 정맥 투여 시 출혈량, 수혈량을 줄이는 것으로 증명이 되어있다. 그 외 정형외과수술 및 상당한 출혈과 관련된 기타 수술에 일상적으로 사용할 수 있다. 또한 국소적으로 부리는 것만으로도 수술 후 배액량을 줄이고 수혈량을 줄인다.

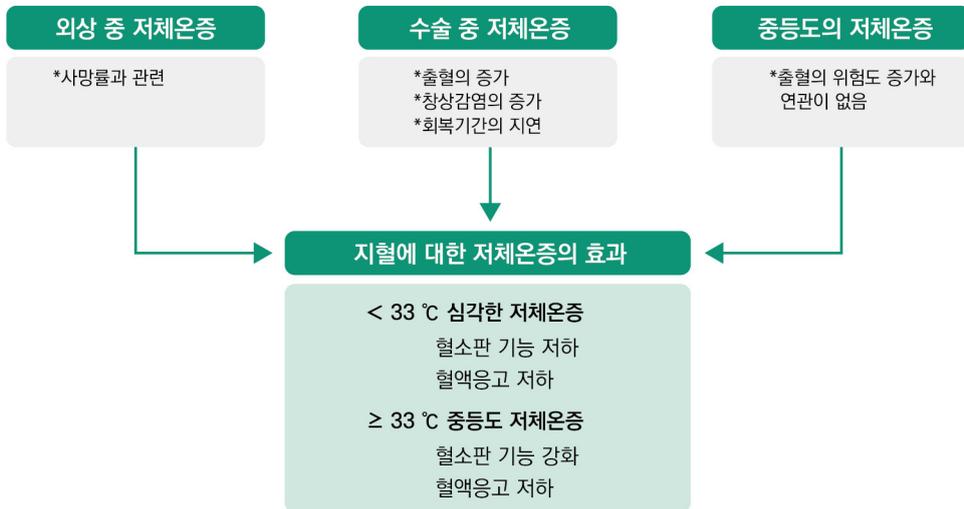
- 프로트롬빈복합농축액(prothrombin complex concentrates, PCC) 및 / 또는 데스모프레신(1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP)

일반적으로 특정 인자 결핍, 요독혈소판기능장애(uremic platelet dysfunction)가 있는 환자 또는 응급 수술을 위해 즉각적인 역전이 필요한 항응고제를 받는 사람을 위해 사용 가능하다. 이러한 약제의 준비는 일반적으로 수술 전 하게 되지만, 응급 수술이나 길어지는 수술 중에서도 사용이 가능하다.

2.3.5 저체온증 방지

가. 수술 중 저체온증 [76,101-111]

저체온은 혈액 응고 장애를 악화시키는데 혈액 응고 인자에 관여하는 효소의 기능을 저하시키고 혈소판 기능을 저하시키는 것으로 알려져 있다. 또 수술 중 저체온이 출혈 및 수혈에 미치는 영향에 대한 메타 분석에서, 가벼운 저체온(<1 °C)도 실혈을 약 16 %(4~26 %)까지 유의하게 증가시키고 수혈의 상대적 위험을 22 %(3~37 %) 증가시킨다는 결론을 내렸다. 수술 중, 수술 후 체온과 합병증의 관계는 아래 그림과 같다.



Kander T, J Int Med Res. 2019

◀그림 4▶ 수술 중, 수술 후 체온과 합병증의 관계[95]

나. 수술 중 체온 관리 [112]

환자의 체온은 마취 유도 전과 수술이 끝날 때까지 30분마다 측정하고 기록해야 한다. 36.0 °C 미만의 온도로 수술실에 도착하는 모든 환자에 대해 표준 중대 사건 보고(CVR)를 고려한다. 환자의 체온이 36.0 °C 이상이 아니면 마취 유도를 시작해서는 안된다.

수술실에서 환자가 노출되는 동안 주변 온도는 최소 21 °C 이어야 하며, 냉각시키는 장비를 사용하여 수술 팀에게 더 나은 작업 조건을 허용하기 위해 주변 온도를 낮출 수도 있다. 환자는 열을 보존하기 위해 준비 하는 동안 적절하게 덮여야 하며 수술 중에만 노출되도록 한다.

500 mL 이상 정맥 수액이 필요하거나 혈액 제제의 수혈이 필요할 경우 수액 가온 장치를 사용하여 37 °C까지 데워 투여 하도록 한다. 마취 시간이 30분 이상이거나 마취 시간이 30분 미만이라도 수술 중 저체온증 위험이 더 높은 경우 강제 공기 가온 장치를 사용하여 환자의 체온을 유지하도록 한다. 강제 공기 가온 장치가 가능하지 않은 경우 가열 매트리스 또는 가열 담요의 사용을 고려한다. 강제 공기 가온 장치의 온도 설정은 최대로 설정한 다음 환자의 체온을 최소 36.5 °C로 유지하도록 조정한다. 수술 중 사용하는 모든 세척액은 온도 조절 장치가 있는 캐비닛에서 38~40 °C의 온도로 데워서 사용한다.

3 수술 후 관리

수술 후에도 제한적 수혈 및 응고장애(coagulopathy)를 동반한 출혈에 대한 목표 지향적(goal-directed) 치료가 중요하다.

3.1 수술 후 빈혈 관리 [113-119]

수술 후 빈혈은 기존 빈혈의 악화, 수술 중 출혈, 과도한 수술 후 정맥 채혈로 인해 흔히 발생한다. 빈혈은 염증 매개체로 인한 적혈구형성인자(erythropoietin, EPO) 생산 감소, 적혈구형성인자에 대한 골수 반응 둔화, 가용한 철분의 감소로 인해 더욱 악화될 수 있다. 빈혈은 수술 후 회복에 큰 영향을 미칠 수 있으며 이로 인해 사망률과 이환율의 증가, 재원기간의 증가, 결국 이로 인한 비용 증가로 이어질 수 있다.

과도한 채혈은 혈액 손실로 인한 빈혈의 발생에 크게 기여할 수 있으므로 필요한 검사만 선택적으로 하여야 한다. 진단적 검사를 위한 수술 전후 혈액 샘플링을 최소화하기 위하여 진단 검사에 대한 정기적인 처방은 피하고, 필요한 경우에만 하도록 한다.

수술 전 빈혈과 마찬가지로 수술 후 빈혈 역시 간과하여서는 안된다. 수술 후 빈혈이 발견되면 수술 전 기간에 수행된 정밀 검사의 정보를 다시 확인하고 그 원인을 파악하기 위해 정밀 진단검사를 수행한다. 수술 후 빈혈은 대개 외과적 출혈로 인한 것이기 때문에, 특히 빈혈 microcytosis가 1~2주 이상 지속되는 경우 철(Fe) 검사가 일반적으로 적절하다. 중증 외상 수술을 받은 경우 선택적으로 피하 적혈구형성인자가 투여될 수 있다. 수술 후 철결핍 빈혈의 치료는 경구용 철분제제를 복용 할 수 없는 환자에서 정맥용 철분제제를 투여할 수 있다. 수술 후 빈혈이 있는 모든 환자는 지속적인 빈혈을 해결하기 위해 후속 조치를 계획한다.(이전 알고리즘 참조)

급성 동혈량성 빈혈은 수술 후에 종종 관찰되며, 장단기 치료결과에 부정적인 영향을 주나 표준치료가 없었다. 근치 위 절제술 후 5~7일이 지난 뒤 혈색소 수치가 7~10 g/dL 인 환자를 대상으로 진행된 FAIRY 연구에서는 정맥용 고용량 정맥 철분제제(ferric carboxymaltose) 사용 후 12주차가 됐을 때 92 %의 환자에서 혈색소 수치가 개선되었고 안전하게 사용될 수 있다는 근거를 제시했다.

수술 후 혈색소 수치가 < 7.0 g/dL 이거나 조직 저산소증의 징후가 있는 경우 수혈이 필요할 수 있다.

수술 후 빈혈 치료는 수술 전 빈혈 치료 못지않게 중요하다. 세심한 환자 모니터링을 통해서 적절한 시기에 적절한 치료가 시행 되어야 하는데 수술 후 출혈의 여부에 맞춰 혈액 검사의 빈도와 혈액 채취량을 최소화해야 한다. 정기적인 혈액 검사는 지양하고 배액관을 통해 나오는 출혈량과 환자의 신체 징후 변화에 따라 다학제적 관점에서 계획된 검사를 해야 한다. 불필요하고 반복적인 혈액채취는 수술 후 빈혈환자에서는 반드시 피해야 할 사항이다. 수술 중 또는 수술 직후 출혈량이 과도할 경우 고용량의 정맥 철분제와 적혈구형성인자 등의 사용을 통해 단기간에 걸쳐 적혈구 생성을 유도할 수 있다. 그러나 배액관을 통해 유출되는 출혈량이 적거나 수술 중 출혈이 적어서 수혈을 고민할 정도까지 되지 않는 경우에는 수액치료와 경구용 철분제 사용정도라도 회복 가능하다. 수혈 치료의 경우 주치의가 해당 환자에서의 수혈 치료를 고민할 수준(trigger point)을 염두에 두고 치료해야 하는데 수혈이 필요한 시점에 도달했다 하더라도 신체 징후를 잘 살펴서 수혈 여부를 고려해야 하며 수혈치료를 결정할 경우 대량 출혈 등의 긴박한 상황이 아니라면 최소 단위의 수혈을 권장한다.

3.2 출혈에 대한 근접 감시(close monitoring)[113,117,120]

수술 후 처음 몇 시간 동안 환자를 면밀히 감시하여 보존적인 치료를 할 수 없는 양과 속도의 출혈 징후가 있는지 지속적으로 감시하여야 하며 내과적 출혈의 원인을 조사하고 치료해야 한다. 수술 후 환자의 혈색소 수치는 환자의 상태에 따라 왜곡되어 표현될 수 있기 때문에 수혈 결정의 결정적인 지표라고 하기 어렵다. 즉 환자가 수술 이후 탈수 상태거나 과다 수액이 투여된 경우는 1~2 g/dL 정도의 결과값의 차이가 발생할 수 있다. 따라서 혈색소 등의 검사 결과는 중요한 지표임에는 맞지만 절대적이라 하기는 어려우며 이보다 중요한 것은 환자의 신체 반응 평가라 할 수 있다. 빈혈에 의한 대표적인 증상으로 호흡곤란이 있을 수 있으나 이 또한 다른 원인으로 의해 나타나는 경우가 많다. 가장 객관적인 지표는 맥박수와 혈압인데 특히 맥박수는 예민한 지표라고 할 수 있다. 출혈 양, 속도, 추정되는 출혈 부위 및 외과적 원인에 따라 탐색적 수술이 필요할 수 있다.

환자혈액관리 가이드라인

수술 후 출혈과 관련된 일반적인 임상 징후는 다음과 같다.

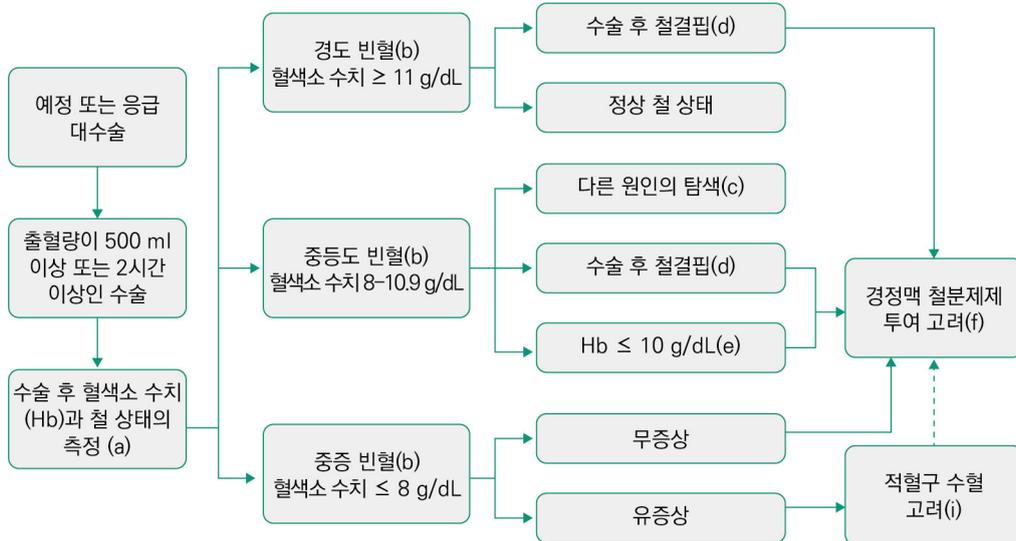
- 빈맥
- 저혈압(일반적으로 상당한 양의 혈액이 손실 된 후에 늦게 발생)
- 빈호흡
- 말초부위의 체온 감소
- 실신
- 정신 혼란/불안
- 상처 부위의 부종 및 혈종 형성에 이차적으로 발생한 멍
- 상처 부위에서의 출혈
- 상처 부위의 압통 증가

임상 결과를 해석 할 때 출혈성 쇼크가 어떻게 분류되는지 이해하는 것이 유용하다. 환자의 혈압은 상당한 출혈에도 불구하고 상대적으로 정상으로 보일 수 있다는 점에 유의해야 하며, 결과적으로 혈압이 정상으로 측정 되었다 하더라도 출혈이 심각 할 것 같지 않다고 생각하면 안된다.

[표 7] 출혈성 쇼크의 단계[120]

	CLASS 1	CLASS 2	CLASS 3	CLASS 4
실혈량(ml)	< 750	750~1,500	1,500~2,000	> 2,000
실혈량(%)	< 15	15~30	30~40	> 40
심박수(회/분)	< 100	100~120	120~140	> 140
혈압	정상	정상	감소	감소
호흡수(회/분)	14~20	20~30	30~40	> 40
소변량(ml/Hr)	> 30	20~30	10~20	< 10

Baskett PJ. BMJ. 1990



〈그림 5〉 수술 후 빈혈 관리[113]

(a) 가능하다면 수술 24시간 내에 철상태를 측정한다. 수술전 검사가 시행되지 않았다면 수술 후 3~4일간의 혈색소를 모니터한다.
 (b) WHO의 분류 (c) 적절한 처치 고려 (d) ①수술 후 페리틴 < 100 $\mu\text{g/L}$ 이거나, ②페리틴 < 300 $\mu\text{g/L}$ 이면서 트랜스페린 포화도 < 20 % 이거나, ③망상적혈구 혈색소(reticulocyte hemoglobin content) < 28 pg. (e) 수술전 빈혈 또는 다량의 수술 중 출혈에 기인, (f) 총 철 부족 = (목표 혈색소 - 실제 혈색소) * 몸무게(kg) * 0.24. 수술전 철 부족이 있었던 환자에서는 저장철을 보충하기 위해 10mg/kg의 철을 더 보충한다. 심각한 빈혈이 있는 환자에게는 재조합인 에리스로포이에틴(40,000 IU) 투여를 고려한다. (i) 적혈구 수혈시 한번에 1 유닛을 수혈하고, 수혈 후 검사를 통해 재수혈의 필요성을 사정한다.
 Muñoz M, et al. Anaesthesia. 2018

빈번한 혈액 검사를 필요로 하는 환자의 경우, 혈액 손실은 빈혈의 위험을 실질적으로 증가시키거나 기존 빈혈의 중증도를 증가시켜 결과적으로 적혈구 수혈을 필요로 하는 충분한 양일 수 있다. 환자 자신의 혈액 보존(즉, 혈액 손실 최소화)은 수혈의 필요성을 줄이는 것을 목표로 하는 환자 혈액 관리(PBM) 지침의 중심 전략이며 정맥 채혈 관련 혈액 손실을 최소화하기 위해, 작은 크기의 채혈 튜브를 사용하는 등의 여러 전략을 권장한다. 현대적인 기기를 사용하는 일반적인 혈액학 및 생화학적 분석에는 10~20 μL 의 혈액만 필요하며 테스트당 일반적으로 수집되는 부피는 검사시 혈액 필요량의 20~40배 이상이다. 기존 혈액 튜브에서 소량의 샘플 혈액 튜브로 전환하면 환자의 혈액 손실이 42 % 감소하고 결과적으로 의인성 빈혈 위험이 감소하게 한다.

3.3 수술 후 출혈 혈액의 보전 [121]

수술 후 출혈 혈액의 보전은 몇몇 수술 후 회복 중에 시행될 수 있으며, 배출된 혈액을 세척 및 여과한 다음 환자에게 재주입한다. 슬관절 또는 고관절 전치환술을 받은 환자를 대상으로 한 19건의 연구 결과의 분석에서 수술 후 적혈구 보전술은 수술 후 수혈을 줄이는 데 안전하고 효과적인 것으로 보고하고 있다.

3.4 수술 후 체온 관리 [122]

회복실에서는 15분마다 환자의 체온을 측정하고 기록한다. 체온이 36.0 °C 이상인 경우가 아니면 병동을 전실하지 않는다. 환자의 체온이 36.0 °C 미만인 경우 회복실에서 강제 공기 가온(forced air warming)을 사용하여 적극적으로 체온을 상승 유지 하도록 한다.

병실에 도착하면 체온을 측정하고 문서화 한다. 병동에 있는 동안 환자의 체온이 36.0 °C 아래로 떨어지면 강제 공기 가온을 사용하여 따뜻하게 하며 이 동안은 적어도 30분마다 온도를 측정하고 기록한다.

4 참고문헌

1. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *Jama*. 2016;316(19):2025–35.
2. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453–62.
3. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(6):552–60.
4. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409–17.
5. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609–19.
6. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11–21.
7. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Annals of internal medicine*. 2019;171(11):805–22.
8. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(14):1559–67.
9. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133–44.
10. Segon YS, Dunbar S, Slawski B. Perioperative anemia: clinical practice update. *Hospital Practice*. 2021:1–8.
11. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR. Perioperative anemia: prevention, diagnosis, and management throughout the spectrum of perioperative care. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;130(5):1364–80.

12. Hallet J, Hanif A, Callum J, Pronina I, Wallace D, Yohanathan L, et al. The impact of perioperative iron on the use of red blood cell transfusions in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2014;28(4):205-11.
13. Townsend CM. Sabiston textbook of surgery E-book: the biological basis of modern surgical practice: Elsevier Health Sciences; 2021.
14. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane database of systematic reviews.* 2016(10).
15. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *Jama.* 2013;309(1):83-4.
16. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013;165(6):964-71.e1.
17. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2011;378(9800):1396-407.
18. Okocha O, Dand H, Avram MJ, Sweitzer B. An effective and efficient testing protocol for diagnosing iron-deficiency anemia preoperatively. *Anesthesiology.* 2020;133(1):109-18.
19. 고려대학병원. 적정수혈길잡이. 2021.
20. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):402-9.
21. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233-47.
22. Munting K, Klein A. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery—why, who, when and how? *Anaesthesia.* 2019;74:49-57.
23. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet.* 2020;396(10259):1353-61.
24. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood advances.* 2019;3(8):1197-210.
25. Moster M, Bolliger D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Current Anesthesiology Reports.* 2022;12(2):286-96.

26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012;141(2):e326S–e50S.
27. Soyka MB, Holzmann D. Should we Test the Prothrombin Time in Anticoagulated Epistaxis Patients? Allergy & Rhinology. 2013;4(1):ar.2013.4.0049.
28. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. BMJ (Clinical research ed). 2021;373:n1205.
29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2015;373(9):823–33.
30. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. J Thromb Haemost. 2018;16(11):2133–46.
31. 조 명, 이 영, 권 재, 이 재, 최 원, Cho M-R, et al. 항 혈소판 제제의 술 전, 일시적 중단은 슬관절 전치환술 이후의 실혈량 및 동종수혈의 필요성을 증가시키지 않는가? J Korean Orthop Assoc. 2019;54(2):127–32.
32. Connelly CS, Panush RS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery? Arch Intern Med. 1991;151(10):1963–6.
33. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. J Am Coll Cardiol. 1990;15(1):15–20.
34. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, Counts RB, Misbach GA. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. Arch Intern Med. 1991;151(1):89–93.
35. Scher KS. Unplanned reoperation for bleeding. The American Surgeon. 1996;62(1):52–5.
36. Watson C, Deane A, Doyle P, Bullock K. Identifiable factors in post-prostatectomy haemorrhage: the role of aspirin. British journal of urology. 1990;66(1):85–7.
37. Taggart D, Siddiqui A, Wheatley D. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. The Annals of thoracic surgery. 1990;50(3):425–8.
38. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. New England Journal of Medicine. 2002;347(17):1309–17.

39. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70(6):1986–90.
40. Devereaux P, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494–503.
41. Eikelboom JW, Kearon C, Guyatt G, Sessler DI, Yusuf S, Cook D, et al. Perioperative aspirin for prevention of venous thromboembolism: the PeriOperative ISchema Evaluation-2 Trial and a pooled analysis of the randomized trials. *Anesthesiology*. 2016;125(6):1121–9.
42. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al. The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997;84(4):715–22.
43. Warth LC, Noiseux NO, Hogue MH, Klaassen AL, Liu SS, Callaghan JJ. Risk of Acute Kidney Injury After Primary and Revision Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Using a Multimodal Approach to Perioperative Pain Control Including Ketorolac and Celecoxib. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(1):253–5.
44. Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B, Katchamart W. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):520–8.
45. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299s–339s.
46. Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(10):1109–20.
47. Nunn B, Chamberlain PD. Effect of nabumetone (BRL 14777), a new anti-inflammatory drug, on human platelet reactivity ex vivo: comparison with naproxen. *J Pharm Pharmacol*. 1982;34(9):576–9.
48. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Annals of internal medicine*. 2005;142(7):506–9.
49. Cronberg S, Wallmark E, Söderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol*. 1984;33(2):155–9.

50. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *Jama*. 2001;286(2):208-16.
51. Papanas N, Maltezos E. Oral antidiabetic agents: anti-atherosclerotic properties beyond glucose lowering? *Curr Pharm Des*. 2009;15(27):3179-92.
52. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6s44-52.
53. Gin H, Freyburger G, Boisseau M, Aubertin J. Study of the effect of metformin on platelet aggregation in insulin-dependent diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989;6(1):61-7.
54. De Caterina R, Marchetti P, Bernini W, Giannarelli R, Giannessi D, Navalesi R. The direct effects of metformin on platelet function in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(2):211-3.
55. Burrull-Madero MA, Del-Villar-Ruiz A, Grau-Cerrato S, Andreu-Garcia M, Goday-Arno A. Digestive hemorrhage caused by a Meckel's diverticulum in a metformin-treated patient: is there any connection? *Pharm World Sci*. 2001;23(3):120-1.
56. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33.
57. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med*. 2016;36(6):505-12.
58. Di Nisio M, Thachil J, Squizzato A. Management of disseminated intravascular coagulation: a survey of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Res*. 2015;136(2):239-42.
59. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):896-904.
60. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013.
61. Shokeir T, Shalaby H, Nabil H, Barakat R. Reducing blood loss at abdominal myomectomy with preoperative use of dinoprostone intravaginal suppository: a randomized placebo-controlled pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(1):61-4.
62. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):Cd000547.
63. Kalogiannidis I, Xiromeritis P, Prapas N, Prapas Y. Intravaginal misoprostol reduces intraoperative blood loss in minimally invasive myomectomy: a randomized clinical trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(1):46-9.

64. Wang CJ, Lee CL, Yuen LT, Kay N, Han CM, Soong YK. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(2):184-8.
 65. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1207-10.
 66. Chai J, Hon E, Li CF, Pun TC, Yeung SB, Ho PC. A pilot study of pre-operative misoprostol in reducing operative blood loss during hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(1):72-5.
 67. Agostini A, Ronda I, Franchi F, Bretelle F, Roger V, Cravello L, et al. Oxytocin during myomectomy: a randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):235-8.
 68. Biswas J, Chaudhuri P, Mandal A, Bandyopadhyay SN, Dasgupta S, Pal A. Effect of a single preoperative dose of sublingual misoprostol on intraoperative blood loss during total abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;122(3):244-7.
 69. Tabatabai A, Karimi-Zarchi M, Meibodi B, Vaghefi M, Yazdian P, Zeidabadi M, et al. Effects of a single rectal dose of Misoprostol prior to abdominal hysterectomy in women with symptomatic leiomyoma: a randomized double blind clinical trial. *Electron Physician.* 2015;7(6):1372-5.
 70. Nankali A, Fakheri T, Hematti M, Noori T. Pre-operative sublingual misoprostol and intra-operative blood loss during total abdominal hysterectomy: a randomized single-blinded controlled clinical trial. *Middle East Journal of Family Medicine.* 2017;7(10):35.
 71. Wang CJ, Yuen LT, Yen CF, Lee CL, Soong YK. A simplified method to decrease operative blood loss in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for the large uterus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(3):370-3.
 72. Chang FW, Yu MH, Ku CH, Chen CH, Wu GJ, Liu JY. Effect of uterotonics on intra-operative blood loss during laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy: a randomised controlled trial. *Bjog.* 2006;113(1):47-52.
 73. Jennings LK, Watson S. Massive Transfusion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
74. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma.* 2009;67(6):1439-42.
 75. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Critical care medicine.* 2009;37(12):3124-57.

76. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
77. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.
78. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(9):2569–91.
79. Dietrich W, Faraoni D, von Heymann C, Bolliger D, Ranucci M, Sander M, et al. ESA guidelines on the management of severe perioperative bleeding: comments on behalf of the Subcommittee on Transfusion and Haemostasis of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists. *European journal of anaesthesiology*. 2014;31(4):239–41.
80. American College of Surgeons, ACS TQIP best practice guidelines Available at <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/tqip/center-programs/tqip/best-practice> (2014) Released on October 2014 [Accessed 28 Jul. 2019]).
81. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47(8):1468–80.
82. Obonna G, Mishra R. Differences between Thunderbeat, Ligasure and Harmonic scalpel energy system in minimally invasive surgery. *World J Lap Surg*. 2014;7(1):41–4.
83. Thunderbolt development. Available at: www.sunmatechnology.com/thunderbolt. 2013.
84. Sankaranarayanan G, Resapu RR, Jones DB, Schwaitzberg S, De S. Common uses and cited complications of energy in surgery. *Surgical endoscopy*. 2013;27(9):3056–72.
85. Milsom J, Trencheva K, Monette S, Pavoov R, Shukla P, Ma J, et al. Evaluation of the safety, efficacy, and versatility of a new surgical energy device (THUNDERBEAT) in comparison with Harmonic ACE, LigaSure V, and EnSeal devices in a porcine model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(4):378–86.
86. Sun ZC, Xu WG, Xiao XM, Yu WH, Xu DM, Xu HM, et al. Ultrasonic dissection versus conventional electrocautery during gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(4):527–33.
87. Zhou H, Yi W, Zhang J, Wang W, Wang Y, Gao W, et al. Short- and long-term outcomes of LigaSure versus conventional surgery for curative gastric cancer resection: a matched pair analysis. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015;18(4):843–9.

88. Luciani N, Anselmi A, Gaudino M, Nasso G, Glieca F, Martinelli L, et al. Harmonic scalpel reduces bleeding and postoperative complications in redo cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(3):934-8.
89. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Soldano DA, et al. Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. *Am Surg*. 2003;69(9):815-9.
90. Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, et al. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2009;250(2):199-203.
91. Okamoto T, Nakasato Y, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Yamazaki Y, Aoki T. Hepatectomy using the coagulating shears type of ultrasonically activated scalpel. *Dig Surg*. 2001;18(6):427-30.
92. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, et al. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *American journal of surgery*. 2006;192(1):41-5.
93. Campagnacci R, De Sanctis A, Baldarelli M, Di Emiddio M, Organetti L, Nisi M, et al. Hepatic resections by means of electrothermal bipolar vessel device (EBVS) LigaSure V: early experience. *Surgical endoscopy*. 2007;21(12):2280-4.
94. Guerrieri M, Crosta F, De Sanctis A, Baldarelli M, Lezoche G, Campagnacci R. Use of the electrothermal bipolar vessel system (EBVS) in laparoscopic adrenalectomy: a prospective study. *Surgical endoscopy*. 2008;22(1):141-5.
95. Kamal SA, Basu S, Kapoor L, Kulandaivelu G, Talpalikar S, Papasthatis D. Harmonic scalpel tonsillectomy: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(5):449-54.
96. Cannizzaro MA, Borzi L, Lo Bianco S, Okatyeva V, Cavallaro A, Buffone A. Comparison between Focus Harmonic scalpel and other hemostatic techniques in open thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38(10):1571-8.
97. Ichida A, Hasegawa K, Takayama T, Kudo H, Sakamoto Y, Yamazaki S, et al. Randomized clinical trial comparing two vessel-sealing devices with crush clamping during liver transection. *The British journal of surgery*. 2016;103(13):1795-803.
98. Levine NL, Zhang Y, Hoang BH, Yang R, Jurkowski ZH, Roth ME, et al. LigaSure Use Decreases Intraoperative Blood Loss Volume and Blood Transfusion Volume in Sarcoma Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(22):841-7.
99. Suzuki K, Shimizu M, Sakagami T, Yagi M, Fujisawa T, Sawada S, et al. A comparison of short-term outcomes of neck dissection for head and neck cancers using Thunderbeat™, LigaSure™ or treatment without an energy-based device: A case controlled study. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;58:60-4.

100. Bai SJ, Zeng B, Zhang L, Huang Z. Autologous Platelet-Rich Plasmapheresis in Cardiovascular Surgery: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1614-21.
101. Kander T, Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *J Int Med Res*. 2019;47(8):3559-68.
102. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004;56(6):1221-8.
103. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008;108(1):71-7.
104. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9285):876-80.
105. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology*. 1997;87(6):1318-23.
106. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1209-15.
107. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*. 1996;347(8997):289-92.
108. Johansson T, Lisander B, Ivarsson I. Mild hypothermia does not increase blood loss during total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(10):1005-10.
109. Shimokawa M, Kitaguchi K, Kawaguchi M, Sakamoto T, Kakimoto M, Furuya H. The influence of induced hypothermia for hemostatic function on temperature-adjusted measurements in rabbits. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1209-13.
110. Dirkmann D, Hanke AA, Görlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1627-32.
111. Ivan Jr C, Vladimír S, Martin P, Pavel S, Iveta R, Václav Z. The influence of temperature adjustment on thromboelastography results: prospective cohort study. *Anesteziol Intenzivni Med*. 2011;22:253-9.
112. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) . Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. London: NICE, 2014.

113. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1418–31.
114. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2011;171(18):1646–53.
115. Kim YW, Bae JM, Park YK, Yang HK, Yu W, Yook JH, et al. Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hemoglobin Response Among Patients With Acute Isovolemic Anemia Following Gastrectomy: The FAIRY Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(20):2097–104.
116. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2773–8.
117. Hatton SP, Smith AF. Postoperative anaemia: balancing the risks of anaemia and transfusion. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1313–6.
118. Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang AS, Phillips SC, et al. From Bad to Worse: Anemia on Admission and Hospital-Acquired Anemia. *J Patient Saf*. 2017;13(4):211–6.
119. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha Á F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287–96.
120. Baskett PJ. ABC of major trauma. Management of hypovolaemic shock. *BMJ (Clinical research ed)*. 1990;300(6737):1453–7.
121. Xie J, Feng X, Ma J, Kang P, Shen B, Yang J, et al. Is postoperative cell salvage necessary in total hip or knee replacement? A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of surgery (London, England)*. 2015;21:135–44.
122. Institute for Healthcare Improvement. Maintain Perioperative Normothermia in Surgical Patients. Retrieved from <http://www.ihl.org/resources/Pages/Changes/MaintainPeriopNormothermiaSurgicalPts.aspx>. 2015.



중 환 자

1. 임상지침
2. 수혈지침서
3. 아직 근거가 미흡하여 앞으로 연구를 통해
근거가 마련되어야 할 미래 연구 방향

권고 사항과 실행 요점에 대한 개요

권고사항은 일련의 근거들의 설득력을 반영하여 신중하게 표현되었다. 각각의 권고사항은 아래와 같은 정의에 따라, 각각 등급이 주어진다.

수준 A	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 실행하도록 가이드 할 수 있다.
수준 B	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 대부분의 경우에 실행하도록 가이드 할 수 있다.
수준 C	일련의 근거들이 권고에 대한 상당한 지지를 제공하지만, 이를 적용하기엔 주의를 기울여야 한다.
수준 D	일련의 근거들이 불충분하고 권고사항을 적용하는데 있어서는 반드시 신중하여야 한다.

상기의 실행 요점은 근거 중심의 권고를 위한 고품질의 데이터를 얻기에는 불충분하였으나, 이와는 별개로 임상 의들이 좋은 임상 관례(good clinical practice)를 보장하는 지침에 대한 요구는 계속 있어왔다. 따라서 본 실행 요점은 본 위원회 위원들의 합의에 기반한다.

적혈구(red blood cells, RBC)

권고 1 수준 B	중환자에 있어서는, 제한적인 수혈 방법이 사용되어야한다.	1.1
실행요점 1	적혈구 수혈은 혈색소 수치 단독으로만 결정할 것이 아니라 환자의 임상적 상태에 대한 평가 또한 고려해 두어야한다.	1.1
실행요점 2	적응증이 된다면, 적혈구 한 단위 수혈로 시작하고, 추가적인 수혈이 필요 한지를 결정하기 위해서는 임상적 재평가가 이루어지는 것이 합당하다. 이러한 재평가는 또한 Hb level 재검사 여부에 대한 결정을 포함할 수 있다.	1.1
실행요점 3	위원회는 합의하에 다음과 같이 제한한다. - 혈색소 수치 < 7 g/dL, 적혈구 수혈은 적절하다; 하지만 적절한 보상작용이 이루어지고 있거나 다른 특별한 치료 가능한 환자에게는 수혈이 반드시 필요치 않을 수 있다. - 혈색소 수치 7~9 g/dL, 적혈구 수혈이 사망률을 줄이는 것과는 관계가 없다. 환자 수혈(한 단위의 수혈로 시작하여 재평가 해야함)의 판단은 빈혈의 증상과 징후를 완화할 필요가 있는가에 근거하여야 한다.	1.1

	<ul style="list-style-type: none"> - 혈색소 수치 > 9 g/dL , 적혈구 수혈은 대개의 경우 필요하지 않다. 단, 환자가 수술을 받는 경우, 환자혈액관리 가이드라인 모듈1-수술; 환자가 대량 출혈일 경우 모듈4-대량 출혈 참조. 	
실행요점 4	<p>환자가 급성관상동맥 증후군(ACS)일 경우, 모듈 5-내과 내용대로 따른다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 혈색소 수치 < 8 g/dL, 적혈구 수혈은 사망률을 낮추는 것과 관계있으며, 대개는 적절하다.(모듈 5-내과, 실행요점5 참조) - 혈색소 수치 8~10 g/dL, 적혈구 수혈의 사망률에의 영향은 불분명하며, 심근경색의 재발의 위험을 높이는 것과 연관될 수도 있다. (모듈 5-내과 실행요점6 참조) - 혈색소 수치 > 10 g/dL, 적혈구 수혈은 사망률을 높이는 것과 연관되어서 권장되지 않는다.(모듈 5-내과 권고1 참조) <p>모든 수혈에 대한 결정은 위험과 이점에 대한 신중한 고려하에 조심스럽게 이루어져야한다.(모듈 5-내과 실행요점6 참조)</p>	1.1

적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)

권고 2 수준 B	적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)는 빈혈이 있는 중환자에서 일상적으로 사용되어서는 안된다.	1.2
--------------	--	-----

신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)

실행요점 5	응고장애가 있는 중환자에서 FFP의 일상적 사용은 권고되지 않는다. 응고 장애를 유발하는 근본 원인이 우선 확인 되어야한다.	1.3.1
실행요점 6	FFP의 투여는 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 급성폐손상(acute lung injury, ALI)과 같은 부작용과 연관될 수 있다. 이러한 제제의 각 환자에 대한 수혈은 상대적인 위험과 이익에 대해 고려하여 결정되어야 한다.	1.3.1
실행요점 7	<p>출혈 위험에 대한 평가는 복잡하고 환자의 임상적 상태나 검사실 검사에 대한 신중한 고려를 요구한다.</p> <p>혈액학 전문의의 조언이 필요한 경우도 있다.</p> <p>그러나 INR ≤ 2 인 환자의 경우 FFP 투여로 인한 이익을 기대할 수 없고, 일반적으로 심각한 출혈 없이 ICU에서 침습적 시술을 시행 받을 수 있다.</p> <p>INR이 더 높더라도 어떤 임상적 상황에서는 별다른 문제가 발생하지 않기도 한다.</p>	1.3.1

섬유소원(fibrinogen)과 동결침전제제(cryoprecipitate)		
실행요점 8	응고장애가 있는 중환자에서 cryoprecipitate와 fibrinogen의 일상적 사용은 권고되지 않는다. 응고장애를 유발하는 근본 원인이 우선 확인 되어야한다.	1.3.2
실행요점 9	Cryoprecipitate와 fibrinogen의 수혈 연관 증중 합병증의 발생에 대한 영향은 명확하지 않다. Cryoprecipitate 혹은 fibrinogen의 각 환자에 대한 수혈은 상대적인 위험과 이익에 대해 고려하여 결정되어야 한다.	1.3.2
혈소판제제(platelets)		
실행요점 10	Platelet의 수혈 연관 증중 합병증의 발생에 대한 영향은 명확하지 않다. Platelet의 각 환자에 대한 수혈은 상대적 위험과 이익에 대해 고려하여 결정되어야 한다.	1.3.3
실행요점 11	중환자에 있어서, 급성 출혈이 없다면, platelet의 수혈은 platelet count < 20,000/ μ L 일 경우 고려해 볼 수 있다.	1.3.3
실행요점 12	출혈 위험에 대한 평가는 복잡하고 환자의 임상적 상태나 검사실 검사에 대한 신중한 고려를 요구한다. 혈액학 전문의의 조언이 필요한 경우도 있다. 그러나 platelet count \geq 50,000/ μ L 인 환자의 경우 일반적으로 심각한 출혈 없이 ICU에서 침습적 시술을 시행 받을 수 있다. Platelet count가 더 낮더라도 어떤 임상적 상황에서는 별다른 문제가 발생하지 않기도 한다.	1.3.3
출혈혈액회수법(cell salvage)		
실행요점 13	외상성 중환자와 복부 대동맥류 파열로 응급 수술을 받는 환자의 경우, cell salvage의 사용을 고려해 볼 수 있다.	2.1
트라넥사미산(tranexamic acid, TXA)		
권고 3 수준 B	급성 출혈을 보이는 외상성 중환자의 경우, TXA는 손상 발생 3시간 이내에 투여되어야 한다.	2.1
권고 4 수준 C	그러나, 상부위장관출혈이 동반된 중환자에서 tranexamic acid 주사는, 최근 대규모 연구에서 사망률과 재출혈에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 혈전색전 위험도를 증가시켰다[28].는 논문의 결과가 있으므로 주의를 기울여 사용해야 한다.	2.1
실행요점 14	TXA는 가능하면 빨리 투여되어야 하며, 가급적 손상 발생 3시간 이내에 투여되어야 한다. 지연되어 투여될 경우 효과가 반감될 수 있고, 심지어는 해로울 수 있다.	2.1
실행요점 15	TXA의 추천 용량은 1 g bolus투여 후 8시간 동안 1 g infusion으로 투여한다(대규모 다기관 임상연구인 CRASH-2에 바탕을 둔 용량임).	2.1

1 임상지침

1.1 적혈구 수혈이 결과에 미치는 영향

핵심질문

중증질환환자에서 환자의 결과에 적혈구 수혈이 미치는 영향은 무엇인가?

이 질문을 해결하기 위해 수집된 증거들은 두 개의 카테고리로 나뉘어 진다. 첫째는 적혈구 수혈을 하지 않은 것과 다른 용량의 적혈구 수혈한 것을 비교하는 연구들이다. 적어도 500명의 참여자들과 관찰 코호트 연구(level III)로서 다변량 분석을 통해 잠재적인 혼란 변수들을 조정한 연구들을 포함한다. 두 번째 카테고리는 서로 다른 적혈구 수혈의 시발점을 근거로 한, 제한적 적혈구 수혈과 자율적 적혈구 수혈 전략을 비교하는 연구들로 구성된다. 이러한 근거들은 무작위 배정 임상 시험 (randomized controlled trial, level II) 연구 결과들을 포함한다.

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 1.1 증증 질환 환자에서 적혈구 수혈이 사망률에 미치는 영향은 불분명하다.	C	C	X	A	B
근거요약 1.2 증증 질환 환자에서 적혈구 수혈은 인공호흡기 관련 폐렴의 위험성 증가와 독립적으로 관련이 있을 수 있다.	C	NA	B	A	C
근거요약 1.3 증증 질환 환자에서 적혈구 수혈은 감염의 위험성 증가와 독립적으로 관련이 있을 수 있다.	C	A	B	A	C
근거요약 1.4 증증 질환 환자에서 적혈구 수혈은 ARDS 또는 ALI의 위험성 증가와 독립적으로 관련이 있을 수 있다.	C	B	B	A	B
근거요약 1.5 증증 질환 환자에서 적혈구 수혈이 장기 기능 부전에 미치는 영향은 불분명하다.	X	NA	C	A	B
근거요약 1.6 증증 질환 환자에서 자유로운 적혈구 수혈과 제한적 적혈구 수혈 전략은 사망률에 있어 비슷한 정도의 영향을 미친다.	B	A	NA	A	B
근거요약 1.7 증증 질환 환자에서 자유로운 적혈구 수혈과 제한적 적혈구 수혈 전략은 장기 기능 부전에 있어 비슷한 정도의 영향을 미친다.	B	A	NA	A	B

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 1.8 증증 질환 환자에서 자율적 적혈구 수혈과 제한적 적혈구 수혈 전략은 폐렴과 ARDS에 있어 비슷한 정도의 영향을 미친다.	B	NA	NA	A	B
근거요약 1.9 증증 질환 환자에서 자율적 적혈구 수혈과 제한적 적혈구 수혈 전략은 감염의 광범위한 범위의 결과에 있어 비슷한 정도의 영향을 미친다.	B	NA	NA	A	B

ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ES, evidence statement; RBC, red blood cell ; NA, not applicable Patient

□ 권고

GRADE B

증증 질환 환자에서 제한적 수혈 전략이 운영되어야 한다.

□ 실제적 고려사항

실행요점 1. 적혈구 수혈은 혈색소 수치 단독으로만 결정되어서는 안되며, 환자의 임상적 상태를 평가하여 시행되어야 한다.

실행요점 2. 적응증에 해당된다면, 적혈구 한 단위를 수혈하는 것이 적절하며, 향후 추가적인 수혈 여부를 결정하기 위해 임상증상을 재평가하는 것이 적절하다. 이러한 임상적 재평가는 혈색소 수치를 재검사할지 여부를 판단하는 데에도 지침이 된다.

실행요점 3. 본 위원회회 합의는 다음의 사항들을 제시한다.

혈색소 수치 < 7 g/dL 적혈구 수혈이 적절할 수 있으나, 적절히 보상되고 있는 환자 또는 다른 특정한 치료가 적용될 수 있는 환자인 경우에는 수혈하지 않을 수 있다.

혈색소 수치 7~9 g/dL 적혈구 수혈이 사망률 감소와 관련성이 없다. 환자 수혈(한 단위의 수혈로 시작하여 재평가 해야함)의 판단은 빈혈의 증상과 징후를 완화할 필요가 있는가에 근거하여야 한다.

혈색소 수치 > 9 g/dL 일반적으로 수혈은 필요하지 않다.
수술을 받는 환자의 경우, 환자혈액관리 가이드라인, 모듈1을 참조한다.

□ 권고에 대한 근거

중증질환환자에게 적혈구 수혈을 하는 것과 하지 않는 것을 비교하는 것에 대한 근거는 현재까지 발표된 많은 관찰연구에서 찾을 수 있다. 대부분의 관찰연구에서 적혈구 수혈 여부와 결과 지표들 간의 상관관계를 분석하여 적혈구 수혈이 환자의 치료 결과 및 예후에 미치는 영향을 평가하였다. 이 때 장기 기능 부전과 APACHE II 점수, 이외 다양한 변수들을 보정한 후 분석하는 경우가 많았다. 먼저 적혈구 수혈이 사망률에 미치는 영향은 불분명하다. 상당수의 연구[1-11]에서는 적혈구 수혈과 사망률 증가와의 연관성을 보고하였으나, 다른 연구[12-14]에서는 환자의 전신 상태 등으로 보정하면 적혈구 수혈과 사망률 증가와의 연관성이 유의하지 않음을 보고하였다. 또 일부 연구에서는 적혈구 수혈이 사망률 감소와 연관이 있음을 보여 반대의 결과를 보여주기도 하였다[15]. 적혈구 수혈이 장기 기능 부전에 미치는 영향 또한 아직 명확하지 않다. 한 전향적 코호트 연구에서 적혈구 수혈이 장기 기능 부전과 관련 있다고 보고하였으나, 단일 기관 연구이며 이 외 다른 연구 결과가 없어 추가적인 근거들이 필요하다[16]. 한편, 적혈구 수혈은 수혈 관련 합병증을 초래하게 되는데, 수혈 관련 합병증은 폐렴, 감염, 급성호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome), 급성 폐 손상(acute lung injury) 등이 있다. 한 전향적 코호트 연구에서 적혈구 수혈이 인공호흡기 관련 폐렴과 후발성의 인공호흡기 관련 폐렴의 위험을 유의하게 증가시킨다는 것을 보고 하였다[17]. 또 여섯 개의 코호트연구[1,6,10,11,18,19]에서는 적혈구 수혈과 감염이 유의한 관련성이 있음을, 그 중 네 개의 연구[1,10,18,19]에서는 용량 의존적인 관계성까지 보고하였다. 두 개의 관찰 연구에서는 적혈구 수혈 후 급성호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome), 급성 폐 손상(acute lung injury)의 위험성이 증가됨을 보고하였다[5,20].

제한적 수혈과 자율적 수혈 전략에 관해서는 두개의 임상연구로 부터 나온 5개의 출판물에 근거를 두었다.[21-25]. 두 개의 무작위-배정 임상연구 모두 두 전략 간의 사망률에 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 그런데 Transfusion Requirements in Critical Care(TRICC) 임상연구에서는 일차 목표인 3일 이내 사망률은 차이가 없었으나, 재원 기간 중 사망률에 있어서는 제한적 수혈이 더 좋은 결과를 보였다(22.3 % vs 28.1 %; absolute difference (AD) 5.8 %; 95 % confidence interval [CI] -0.3 %, 11.7 %)[21]. 또, 이 연구의 세부 그룹 분석에서 55세 이하 환자군(5.7 % vs 13.0 %; AD 7.3 %; 95 % CI 1.1 %, 13.5 %) 및 APACHE II 점수가 20점 미만인 환자군(8.7 % vs 16.1 %; AD 7.4 %; 95 % CI 1.0 %, 13.6 %)에서는 제한적 수혈 적용 시 사망률이 유의하게 낮았다. 반면 허혈성 심장 질환 환자군에서는 두 전략간

환자혈액관리 가이드라인

사망률의 차이가 유의하지 않았다. 그리고 제한적 수혈과 자율적 수혈 전략은 장기 기능 부전, 폐렴, ARDS, 감염 발생률에 있어서도 유의한 차이가 없었다. 그러나 TRICC 연구는 목표 샘플 사이즈에 도달하지 못하였고, 그로 인해 각 군의 유의한 차이를 규명하는 데에 검정력이 부족하다는 것을 고려해야 한다. 결론적으로, 자율적 수혈은 환자의 예후를 개선시키지 못하면서 일부 환자군에서 오히려 위험성을 증가시킬 수 있으므로, 제한적 적혈구 수혈 전략을 사용하는 것이 권장된다 [26,27].

1.2 혈색소 수치를 높이기 위한 비 수혈 중재의 효과

재조합 적혈구생성자극제(recombinant erythropoiesis-stimulating agents, ESA)는 적혈구의 골수 생성을 촉진한다. 그러나 적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)는 일부 환자, 특히 기준선 혈색소(Hb)가 거의 정상인 경우 치료의 합병증과 관련이 있다.

□ 근거요약

		근거 일관성 임상적의 일반화 적용가능성				
근거요약 2.1	다양한 중환자 집단에서 ESA는 사망률에 영향을 미치지 않는다.	A	A	NA	A	B
근거요약 2.2	중환자 외상 환자에서 ESA는 사망률 감소와 관련이 있을 수 있다.	A	A	B	B	B
근거요약 2.3	다양한 중환자 집단에서 ESA는 제한적 수혈 전략을 사용할 때는 적혈구 수혈률을 감소시키지 않는 것으로 보인다.	B	C	NA	A	B
근거요약 2.4	중증 비외상 환자에서 ESA가 적혈구 수혈률에 미치는 효과는 불확실하다.	A	C	NA	A	B
근거요약 2.5	중환자 외상 환자에서 ESA는 적혈구 수혈률에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.	A	C	C	A	B
근거요약 2.6	다양한 중환자 집단에서 ESA는 혈전 색전증 위험을 증가시킬 수 있다.	B	C	C	A	B
근거요약 2.7	중환자에서 철분제 치료가 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	D	A	NA	A	B
근거요약 2.8	중환자에서 경구 철분제 치료가 적혈구 수혈에 미치는 효과는 불확실하다.	D	D	NA	A	B

NA, not applicable

□ 권고

GRADE B

ESA는 빈혈이 있는 중환자에서 관례적으로 사용해서는 안된다.

1.3 혈액 성분이 환자 예후에 미치는 영향

1.3.1 신선동결혈장제제(fresh frozen plasma, FFP)

신선동결혈장제제 수혈의 목적

- 응고인자의 보충을 위한 치료적 투여
- 수혈 시 주의사항
 - 혈액응고인자 활성의 감소를 막기 위하여 해동 후 가능한 빠른 시간 내에 수혈 (해동 후 3시간 이내 사용 권장)
 - 수혈관련 급성폐손상과 수혈관련 순환량과다 발생 위험성이 높음
- 부적절한 사용의 예
 - 혈액량이나 알부민 농도의 증가를 위해 사용
 - 창상치료의 보조 목적으로 사용
 - 비타민 K 투여로 교정 가능한 응고 이상에 사용
 - 출혈을 동반하지 않은 비정상 응고검사 결과의 정상화를 위한 사용
 - 말기환자에게 투여
 - 기타: 중증감염의 치료, 파종혈관내응고를 동반하지 않는 열상의 치료, 인공 심폐기 사용 시의 출혈 예방, 비대상성간경변 등의 출혈예방 등의 목적으로 사용

수혈지침

- 수혈의 원칙
 - 수혈을 결정하기 전에 수혈의 대안들을 먼저 검토·투여 전 PT, aPTT를 측정하고, 대량출혈 시에는 섬유소원 수치도 측정
 - 지혈목적
 - 응고인자의 부족에 의한 출혈이나 와파린 치료에 의한 심한 출혈
 - 출혈예방목적
 - PT > 참고범위 중간값의 1.5배(또는 INR \geq 1.7), aPTT > 참고범위 상한의 1.5배, 응고인자 < 30 %인 경우
 - 알려진 응고인자 결핍이 있으나 해당 농축제제가 없는 경우
 - 섬유소원 결핍: 100 mg/dL 미만인 경우·제V인자, 제XI인자 중 어느 하나의 결핍증 또는 이것들을 포함하는 다수 응고인자 결핍증에서 출혈증상이 있거나 침습적 처치를 시행
 - 선천성 C1-억제제(C1-inhibitor) 결핍에서 급성 혈관성부종(angioedema)의 치료나 수술 전
-

□ 근거요약

	근거 일관성 임상적의 일반화 적용가능성				
근거요약 3.1 외상 환자에서 FFP가 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	D	C	D	B	B
근거요약 3.2 외상 환자에서 FFP는 수혈관련 심각한 부작용과 관련이 있을 수 있다.	D	B	C	B	B
근거요약 3.3 비외상 환자에서 FFP는 수혈관련 심각한 부작용과 관련이 있을 수 있다.	D	NA	D	B	B
근거요약 3.4 중환자 노인 환자에서 FFP가 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	D	NA	NA	B	B
근거요약 3.5 중환자 노인 환자에서 FFP 수혈은 급성호흡곤란증후군(ARDS) 또는 급성호흡부전증후군(ALI)의 발생과 독립적으로 관련이 있을 수 있다.	D	NA	B	A	B

□ 실행요점

- 실행요점 5 응고병증(coagulopathy)이 있는 중환자에게 FFP를 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 응고 병증의 근본 원인을 알아내야 한다.
- 실행요점 6 FFP의 투여는 급성호흡곤란 증후군(ARDS) 과 급성폐손상(ALI)과 같은 유해 사례와 독립적으로 연관 될 수 있다. 개별 환자들에게 수혈을 결정하려면 상대적인 위험과 이점을 고려해야 한다.
- 실행요점 7 출혈 위험의 평가는 복잡하며 환자의 임상 상태와 검사항목들을 신중하게 고려해야한다. 혈액 전문가의 조언이 필요할 수도 있다. 그러나 INR ≤ 2 인 환자는 FFP 투여의 이익이 없을 수도 있고 일반적으로 심각한 출혈 없이 중환자실에서 침습적 시술을 받을 수 있다. 더 높은 INR은 특정 임상 상황에서 용인 될 수도 있다.

1.3.2 섬유소원 농축액(fibrinogen concentrate)과 동결침전제제(cryoprecipitates)

□ 근거요약

	근거요약	근거 일관성 임상적의 일반화 적용가능성				
근거요약 3.6	외상 환자에서 동결침전제제가 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	D	NA	NA	B	B
근거요약 3.7	외상 환자에서 동결침전제제가 수혈 관련 심각한 부작용에 미치는 효과는 불확실하다.	D	NA	D	B	B

ARDS, acute respiratory distress syndrome; ALI, acute lung injury)

□ 실행요점

- 실행요점 8 응고 병증이 있는 중환자에서 동결침전제제와 섬유소원 농축액을 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 응고 병증의 근본 원인을 확인해야한다.
- 실행요점 9 동결침전제제와 섬유소원이 수혈 관련 심각한 부작용에 미치는 효과는 확실하지 않다. 동결침전제제나 섬유소원을 개별 환자에게 수혈하기로 결정할 때 상대적 위험과 이점을 고려해야한다.

동결침전제제(cryoprecipitates) 수혈의 목적

- 섬유소원의 결핍 및 기능 이상과 관련된 출혈
- 수혈 시 주의사항
 - 혈액응고인자 활성의 감소를 막기 위하여 해동 후 가능한 빠른 시간 내에 수혈(해동 후 1시간 이내 사용 권장)
 - 대량으로 주입하면 고섬유소원혈증을 유발시켜 혈전색전증을 초래할 수 있으므로 섬유소원 농도를 추적 감시해야 함
- 부적절한 사용의 예
 - 제8응고인자, 섬유소원, 폰빌레브란트인자, 제13응고인자 이외의 혈액응고인자 결핍증에 대한 사용
 - 특정 지혈 장애를 시사하는 검사 결과 없이 사용해서는 안됨 - 예) 혈액량 증가를 위한 사용

수혈지침

- 제8응고인자 공급
- 폰빌레브란트인자 공급
- 섬유소원 공급: 저섬유소원혈증/이상섬유소원혈증
- 제13응고인자 공급

1.3.3 혈소판 수혈(platelet transfusion)

혈소판제제 수혈의 목적

- 혈소판성분을 보충하여 지혈 또는 출혈 예방
- 수혈 시 주의사항
 - 20~24 °C에서 교반하면서 보관
 - 실온에서 보관하는 제제이므로 세균오염에 특히 주의
 - 혈소판동종면역: 혈소판수혈불응증 유의
 - 적혈구동종면역: 혈소판제제에 남아 있는 일부 적혈구에 의해 발생 가능
- 부적절한 사용의 예
 - 자가면역저혈소판증
 - 혈전성저혈소판혈증자색반병(TTP)
 - 용혈성요독증후군
 - 헤파린유발저혈소판증
- * 단, 위와 같은 경우에도 생명을 위협하는 출혈이 동반된 경우에는 혈소판제제 수혈의 적응증이 될 수 있음

수혈지침

- 수혈의 원칙
 - 출혈이 없는 안정 상태: 혈소판수를 10,000~20,000/ μ L 이상으로 유지
 - 출혈은 없으나 불안정 상태: 혈소판수를 20,000~50,000/ μ L 으로 유지
 - 활동성 출혈이 있거나 침습적인 처치를 시행하는 경우: 혈소판수를 50,000~100,000/ μ L 으로 유지
- 지혈 목적
 - 혈소판 감소에 의한 활동성 출혈이 있는 경우: 혈소판수를 50,000/ μ L 이상으로 유지
 - 망막출혈, 다발성외상, 중추신경계 손상 등의 위중한 출혈이 있는 경우: 혈소판수를 100,000/ μ L 이상으로 유지
- 출혈예방목적
 - 파종혈관내응고(DIC): 기저질환이 백혈병, 암, 산과적 질환, 중증 감염증 등으로 출혈경향이 강하게 나타날 가능성이 있는 경우는 혈소판수를 50,000/ μ L 이상으로 유지
- 시술이나 수술 전 수혈
 - 골수검사는 혈소판 수 10,000~20,000/ μ L 또는 그 이하에서도 안전하게 시행 가능
 - 혈소판수를 20,000~50,000/ μ L 이상으로 유지: 중심정맥관 삽입(nontunneled type)
 - 혈소판수를 50,000/ μ L 이상으로 유지: 정규수술환자, 요추천자, 흉수/복수천자, 세침흡인, 발치, 내시경적 생검, 경기관지생검, 간생검, 분만, 대수술, 인공심폐 사용수술, 중심정맥관 삽입(tunneled type 또는 파종 혈관 내응고가 동반된 환자)
 - 혈소판수는 50,000/ μ L 이상이나 출혈 등 임상증상이 악화되면 혈소판제제 수혈
 - 혈소판수를 80,000/ μ L 이상으로 유지: 경막외마취, 척추마취

환자혈액관리 가이드라인

- 혈소판수를 100,000/ μ L 이상으로 유지: 출혈이 장기의 손상, 생명에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 수술(중추신경계의 수술, 안과 질환의 수술, 재수술 등에서 광범위한 유착박리를 요하는 경우, 미세혈관의 출혈이 우려 되는 경우), 다발성 외상 및 중추신경계 손상으로 인한 대량수혈, 출혈로 인한 혈종이 기도를 압박하여 호흡곤란을 일으킬 우려가 있는 경우 등
- 질식분만 또는 출혈량이 매우 적은 시술의 경우 혈소판 수가 < 50,000/ μ L 이라 하여도, 예방적인 혈소판 수혈 없이 시행 가능
- 인공심폐기를 사용하는 심혈관계 수술에서 혈소판감소증이 없는 경우: 혈소판감소증 또는 혈소판 기능 이상으로 인해 수술 전후로 출혈이 있을 때에만 혈소판을 수혈

□ 근거요약

		근거 일관성 임상적의 일반화 적용가능성				
근거요약 3.8	외상 환자에서 혈소판 수혈이 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	D	A	NA	B	B
근거요약 3.9	외상 환자에서 혈소판 수혈이 수혈 관련 심각한 부작용에 미치는 영향은 불확실하다.	D	C	C	B	B
근거요약 3.10	중환자 노인 환자에서 혈소판 수혈이 수혈 관련 심각한 부작용에 미치는 영향은 불확실하다.	D	NA	C	C	B

□ 실행요점

실행요점 10	혈소판수혈이 수혈 관련 심각한 부작용에 미치는 영향은 확실하지 않다. 개별 환자에게 혈소판 수혈을 결정할 때는 상대적 위험과 이점을 고려해야한다.
실행요점 11	중환자에서 급성 출혈이 없는 경우에 혈소판 투여는 혈소판 수 < 20,000/ μ L에서 고려될 수 있다.
실행요점 12	출혈 위험 평가는 복잡하며 환자의 임상 상태와 검사항목들을 신중하게 고려해야한다. 혈액학 전문가의 조언이 필요할 수도 있다. 그러나 혈소판 수가 > 50,000/ μ L 인 환자는 일반적으로 심각한 출혈 없이 중환자실에서 침습적 시술을 받을 수 있다. 낮은 혈소판 수치는 특정 임상 상황에서 용인될 수 있다.

2 수혈지침서

2.1 혈액관리전략

중환자(특히, 외상과 응급수술을 필요로 하는)에서 혈액 소실을 최소화하여 이환율, 사망률과 수혈을 줄일 수 있는 효과적인 전략에 대한 고찰

Tranexamic acid

- 급성 출혈을 동반하는 외상중환자에서 수상 3시간 이내 tranexamic acid를 주사하여야 한다.
- 사망률을 감소시켰다.
- 수혈의 빈도나 양을 감소시키지는 못 하였다.
- 뇌졸중이나 폐색전증, 심부정맥혈전증, 급성심근경색의 발병을 줄이지는 못 하였다.
- 3시간 이후 늦게 주사하면 효과가 없거나 사망률 위험을 증가시킬 수 있다.
- 상부위장관출혈이 동반된 중환자에서 tranexamic acid 주사는, 최근 대규모 연구에서 사망률과 재출혈에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 혈전색전 위험도를 증가시켰다[28].
- Tranexamic acid 주사는 1 g 1회 정주 후 1 g을 8시간에 걸쳐 주사하는 용법으로 줄 것을 권고한다[29].

Cell-salvage

- 외상환자나 대동맥류파열 응급수술 환자에서 세포구조기술(cell-salvage) 사용을 고려할 수 있다.
- 외상환자에서 세포구조기술(cell-salvage) 사용으로 수혈의 양은 줄일 수 있으나 사망률 감소의 효과는 입증되지 않았다.
- 대동맥류파열 응급수술 환자에서 세포구조기술(cell-salvage) 사용으로 인한 적혈구 수혈 감소나 사망률 감소의 효과는 확실히 입증되지는 않았다.

3 아직 근거가 미흡하여 앞으로 연구를 통해 근거가 마련되어야 할 미래 연구 방향

- 혈색소 수치를 포함하여 중환자에서 적혈구 수혈을 시행하여야 할 임상적 요인 정립
- 급성관상동맥증후군 중환자에서 적혈구 수혈
- 외상성뇌손상 환자에서 적혈구형성자극제의 역할
- 중환자의 철분 부족과 철분저장부족의 진단과 치료
- 중환자에서 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP), 동결침전제제(cryoprecipitates), 섬유소원(fibrinogen) 농축제, 혈소판의 안전성과 효능
- 지혈치료를 위한 현장검사(point-of-care)의 역할
- 외상중환자와 응급수술에서 세포구조기술(cell-salvage techniques)의 역할
- Tranexamic acid의 적정 용량
- 의료진에 의해 유발되는 혈액 소실을 줄이기 위한 정책의 역할

4 참고문헌

1. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001;119(5):1461-8.
2. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003;54(5):898-905; discussion -7.
3. Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, Napolitano LM. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;5(4):395-404.
4. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
5. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1191-8.
6. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1602-7.
7. Zilberberg MD, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Shorr AF. Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2008;12(2):R60.
8. Müller MH, Moubarak P, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. *Shock*. 2008;30(1):11-6.
9. Duane TM, Mayglotthling J, Grandhi R, Warriar N, Aboutanos MB, Wolfe LG, et al. The effect of anemia and blood transfusions on mortality in closed head injury patients. *J Surg Res*. 2008;147(2):163-7.
10. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, Bochicchio K, Meyer W, Scalea TM. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J Surg*. 2008;32(10):2185-9.
11. Rachoin JS, Daher R, Schorr C, Milcarek B, Parrillo JE, Gerber DR. Microbiology, time course and clinical characteristics of infection in critically ill patients receiving packed red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 2009;97(4):294-302.
12. Rüttinger D, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Red cell transfusion: an essential factor for patient prognosis in surgical critical illness? *Shock*. 2007;28(2):165-71.
13. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2008;207(3):398-406.
14. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology*. 2008;108(1):31-9.

15. Engoren M, Arslanian-Engoren C. Long-term survival in the intensive care unit after erythrocyte blood transfusion. *Am J Crit Care*. 2009;18(2):124-31; quiz 32.
16. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*. 2002;288(12):1499-507.
17. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004;32(3):666-74.
18. Agarwal N, Murphy JG, Cayten CG, Stahl WM. Blood transfusion increases the risk of infection after trauma. *Arch Surg*. 1993;128(2):171-6; discussion 6-7.
19. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68(7):566-72.
20. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, Raut M, Vekeman F, Duh MS, et al. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care*. 2007;11(3):R63.
21. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
22. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001;29(2):227-34.
23. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest*. 2001;119(6):1850-7.
24. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453-62.
25. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9974):1183-9.
26. Zhang W, Zheng Y, Yu K, Gu J. Liberal Transfusion versus Restrictive Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults: A Meta-Analysis. *Transfus Med Hemother*. 2021;48(1):60-8.
27. Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC Transfusion Strategies in the ICU: A Concise Review. *Crit Care Med*. 2019;47(11):1637-44.
28. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10241):1927-36.
29. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.



산부인과

1. 산과 환자혈액관리 임상지침의
배경 및 목적
2. 임상지침
3. 배경질문

권고사항에 대한 개요

권고사항은 일련의 근거들의 설득력을 반영하여 본 위원회 위원들의 합의에 기반하여 신중하게 표현되었다. 각각의 권고사항은 아래와 같은 정의에 따라, 각각 등급이 주어진다.

-
- | | |
|------|--|
| 수준 A | 일련의 근거들이 신뢰할 만하여 실행하도록 가이드 할 수 있다. |
| 수준 B | 일련의 근거들이 신뢰할 만하여 대부분의 경우에 실행하도록 가이드 할 수 있다. |
| 수준 C | 일련의 근거들이 권고에 대한 상당한 지지를 제공하지만, 이를 적용하기엔 주의를 기울여야 한다. |
| 수준 D | 일련의 근거들이 불충분하고 권고사항을 적용하는데 있어서는 반드시 신중하여야 한다. |
-

1 산과 환자혈액관리(patient blood management, PBM) 임상지침의 배경 및 목적

1.1 산과 환자혈액관리의 배경 및 목적

산과 환자혈액관리의 핵심목표는 1) 임신 중 빈혈의 예방과 치료를 통해 혈액손실을 예방하고 2) 분만 중 지혈처치와 출혈에 대한 빠른 진단과 처치를 통해 혈액손실을 최소화하여, 3) 환자 스스로의 적정 혈액량을 유지하고 불필요한 수혈을 감소시키며, 분만 후 발생한 빈혈에 대한 교정을 통해, 주산기 임신부와 신생아의 임상예후를 개선 및 향상시키는 것이다[1]. 산과에서 분만 후 출혈(postpartum hemorrhage, PPH)은 그 위험요인이자 결과인 빈혈, 혈액손실 및 수반되는 수혈로 인해 아직까지도 전세계적으로 모성사망의 주요원인이다[2]. 분만 후 대량출혈시 신속하고 적절한 산과적 처치 외에도 다학제 접근과 산전 환자혈액관리를 적용함으로써 모성사망의 감소와 주산기 예후향상을 기대할 수 있을 것이다[3]. 그러나 산과영역에서 아직까지 환자혈액관리의 개념 및 필요성에 대한 인식이 부족하며, 다른 진료 분야에 비해 적용이 활성화되지 않은 실정이다. 본 지침서에서는 임신부와 분만 상황의 특수성을 고려한 산과 환자혈액관리 임상지침을 제시하고자 한다.

1.2 방법, 구성 및 핵심질문

1.2.1 방법

국내외 환자혈액관리(patient blood management, PBM)와 관련된 가이드라인 지침서의 참고 및 문헌고찰을 통해 본 지침서를 작성하였다. 특히, 2015년 호주에서 발간된 The National Blood Authority의 Patient Blood Management Guideline: Module 5 Obstetrics and Maternity [4]를 기본 바탕으로 그 지침 내용을 구성하였다.

* 호주의 Patient Blood Management Guideline: Module 5 Obstetrics and Maternity의 지침내용은 아래 언급될 핵심질문에 대한 PICO기준에 따라 진행한 체계적문헌고찰(systemic review) 및 일반적 문헌고찰을 통하여 정립하였으며, 근거수준과 전문가 단체의 합의수준에 따라 권고, 임상지침 요점, 전문가 의견 요점으로 나누어 권고함

* 그 외 참조 및 바탕이 된 가이드라인 및 문헌은 참고 문헌을 참조

1.2.2 구성 및 핵심질문

□ 임상지침: 임신, 분만관련 환자혈액관리의 배경에 관련한 핵심질문

- 핵심질문1: 임신부에서 적혈구수혈(RBC transfusion)이 임상예후에 미치는 영향은 무엇인가?
핵심질문2: 임신부에서 혈액소 교정을 위한 수혈 외의 보존적 치료(non-transfusion interventions)가 주산기 합병증 유병률 및 사망률 및 적혈구수혈률에 미치는 영향은 무엇인가?
핵심질문3: 임신부에서 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP), 동결침전제(cryoprecipitate), 섬유소원 농축제제(fibrinogen concentrate) 및 혈소판(platelet) 수혈시 임상예후에 미치는 영향은 무엇인가?
핵심질문4: 분만 중 및 분만 후 수혈 대안요법과 실혈을 최소화하기 위한 치료가 임상예후와 수혈에 미치는 영향은 무엇인가?

□ 배경질문: 산과 환자혈액관리 임상지침 제시를 위한 핵심질문

- 핵심질문1: 빈혈은 산과합병증의 독립된 개별위험요인인가? 임신 중 빈혈의 예측, 진단 및 치료시 권고사항은 무엇인가?
핵심질문2: 임신 중, 분만 전, 분만 중 및 분만 후 수혈 권고사항은 어떠한가?
핵심질문3: 임신부의 대량수혈요법에서, 고려해야 하는 사항은 무엇인가?
핵심질문4: 수혈을 거부하는 임신부 또는 수혈이 불가능한 상황에서, 산전관리 및 분만시 고려해야 하는 권고사항은 무엇인가?

2 임상지침

2.1 대상 및 정의

2.1.1 대상

본 지침의 대상은 모든 임신부이다. 임신부란, 임신의 전 과정 즉, 임신의 진단부터 분만 또는 임신종결 시점 그리고 산욕기(분만 후 6~8주)까지에 해당하는 경우를 말한다. 임신 자체는 병리적 질환이 아니며, 일반적으로 모든 임신부를 환자로 간주하는 것은 적절하지 않다. 그러나, 임신부에서 산후 출혈 및 수혈은 출혈과 관련한 고위험 임신부에서만 발생하는 것이 아니며, 예측이 쉽지 않다. 따라서, 산과 환자혈액관리의 대상을 출혈 및 이로 인한 수혈 가능성이 높은 특정 상태 및 대상으로 한정 하는 것보다, 모든 임신부의 종합적인 산전관리 및 분만과 치료 전 과정에 적용하는 것이 더 적절할 것이다.

2.1.2 산과 대량출혈

산과 대량출혈은 생명을 위협할 수 있을 정도의 심한 출혈로 대량수혈과 긴급한 처치를 포함한 별도의 관리를 요하는 경우로 별도로 정의하고자 한다.

임산부에서 대량수혈(massive transfusion)은 외상환자의 대량수혈요법에서 적용하는 대량수혈의 정의에 따라 4시간동안 5단위(unit)이상 수혈을 하는 경우로 정의한다[5].

2.1.3 산과 환자혈액관리에서 고려해야 할 사항

일반적으로 건강한 임신부는 분만 중 발생하는 일반적인 출혈을 견딜 수 있으며 수혈을 필요로 하지 않는다. 그러나 임신 중 빈혈이 있는 경우는 수혈의 위험요인이 된다. 따라서 적혈구 수혈을 최소화하고 환자의 예후를 향상시키기 위해서는 임신 중 빈혈을 진단하고 교정해야 하나, 아직까지 산모와 태아의 예후에 최적화된 빈혈의 정의 및 혈색소 수치가 명확히 정립되지 않아 이에 대해서 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

분만 전 산과출혈(antepartum haemorrhage)과 분만 후 출혈(postpartum haemorrhage, PPH)이 발생한 경우 일반적인 대량출혈 환자혈액관리지침을 적용할 수 있으나, 산과 출혈은 예기치

않게 갑자기 대량출혈이 진행되는 경우가 많고, 급속히 환자의 상태가 나빠지거나 비교적 조기에 파종혈관내 응고장애(disseminated intravascular coagulation, DIC)가 동반되는 경향이 있다. 또한 대부분의 임산부는 기저질환 없이 건강한 가임기 연령으로, 대량출혈이 발생시 이를 의심할 수 있는 임상적인 징후가 늦게 나타나는 경우가 많고, 분만 후 출혈 및 대량수혈시 혈전색전증(thromboembolism)의 발생 가능성이 있는 등 그 대처가 일반적 대량출혈 환자혈액관리의 적용이 더 어려울 수 있다. 이러한 산과의 특수성을 고려할 때, 산과 대량출혈에 적합한 환자혈액관리가 필요하다.

2.2 적혈구제제수혈의 효과 및 영향

핵심질문1

임산부에서 적혈구수혈이 임상적 예후에 미치는 영향은 무엇인가?

임산부에서 적혈구 수혈 여부, 수혈양 및 자율적(liberal) 수혈요법과 제한적 수혈요법을 비교한 문헌고찰에서 현재까지 1개의 다기관 무작위 대조군 연구만이 있었으며, 이 연구는 겸상적혈구빈혈(sickle cell anemia)이 있는 임산부만을 그 대상으로 한 연구였다[6]. 그 외 일반적인 임산부를 대상으로 진행한 대규모 연구는 없었으며, 본 임상지침은 임산부와 일반인구집단에서 이루어진 연구를 바탕으로 한 임상지침과 호주전문가협의(CRG) 의견을 참고하였다[7-10].

근거 - 적혈구 수혈		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 1.1	임산부에서, 적혈구 수혈이 모체 및 주산기 사망률(maternal and perinatal mortality), 기능, 활동능력, 신생아예후(fetal outcome)에 미치는 영향은 알려진바 없다(근거 없음).	NA	NA	NA	NA	NA

ES, evidence statement; NA, not applicable Patient

권고 - 적혈구 수혈

분만과정 및 직후에는 혈액학 보상 및 징후 없이도, 급격한 대량출혈이 발생할 수 있어, 모든 분만 시 출혈에 대한 집중관찰과 대량출혈의 조기 진단과 빠른 처치가 중요하다.

임산부에서 대량수혈이 필요한 경우, 적혈구 및 그 외 혈액제제의 수혈은 필수적이다. 그러나, 수혈 시 수혈로 인한 유병률과 사망률이 증가할 가능성이 있다.

임산부에서 대량출혈이 있을 경우, 체계적으로 수립된 대량출혈 환자혈액관리지침을 단계적으로 적용하며, 적정수혈(수혈량, 시기 등)을 통하여 유병률과 사망률을 감소시킬 수 있다.

임산부에서 진행중인 대량출혈이 없는 경우, 혈색소(Hb) 수치만으로 적혈구수혈을 결정해서는 안되며, 환자의 임상적 상태(지속적 출혈의 위험성)를 통해 수혈여부를 판단해야 한다. 대부분의 건강한 임산부의 경우, 중등도 빈혈에 잘 견디며, 약물치료와 같은 비수혈치료에 대한 반응이 좋다.

임산부에서 진행중인 대량출혈이 없는 경우, 빈혈의 치료로 철분치료를 포함한 비수혈치료가 우선 고려되어야 한다.

임산부에서 진행중인 대량출혈은 없으나, 수혈이 필요하다고 판단한 경우, 먼저 1단위의 적혈구수혈을 시행한 후 임상적 상태에 대한 평가 및 필요시 혈색소 수치 재측정 등을 한 뒤에 추가 수혈여부를 결정해야 한다.

임산부에서 수혈의 이득과 위험성을 비교시, 적혈구동종면역(red cell alloimmunization) 발생에 따른 임상적 위험성을 고려하여야 한다.

임산부의 빈혈에서 적혈구수혈의 유효성은 명확히 입증되지 않았다. 임산부 외 환자군에서의 근거를 바탕으로 아래와 같이 권고한다.

- Hb > 9 g/dL인 경우, 일반적으로 적혈구수혈은 적절하지 않다.
- 7 g/dL ≤ Hb ≤ 9 g/dL인 경우, 적혈구수혈은 사망률을 유의하게 감소시키지 못한다. 이러한 상황에서 수혈여부는 빈혈로 인한 임상적 징후와 증상의 개선의 필요성, 다른 치료방법의 적용가능성 및 분만시점과의 선후관계 및 출혈의 위험성 등을 고려하여 결정하며, 수혈을 결정한 경우 1단위의 적혈구수혈 후, 추가 수혈 필요성을 재평가 한다.
- Hb < 7 g/dL인 경우, 적혈구수혈이 적절할 수 있으며, 수혈로 사망률을 유의하게 감소시킬 수 있다. 단, 혈액학적 보상작용이 안정적인 경우, 수혈 외 치료법이 효과적일 경우 수혈이 필요하지 않을 수 있다.

임신 중에는 정상적인 생리변화로 적혈구용적(red cell mass)이 20~40 % 증가하고, 혈장량(plasma volume)이 40~50 % 증가한다. 이로 인해 혈액희석이 발생하고 전체 혈액량이 임신말기에는 40~50%까지 증가하게되는데 [11], 이는 자궁과 모체의 순환계의 대사량을 충족시키고, 태반과 태아에 필요한 영양분과 산소를 공급하는 역할을 한다. 이러한 임신 중 생리변화에 따라, 세계보건기구(WHO)에서는 임신 중 빈혈의 정의를 혈색소 11 g/dL미만인 경우로 하였으나[12],

환자혈액관리 가이드라인

치료목표가 되는 혈색소 수치 및 빈혈의 중증도와 주산기 합병증(조산, 저출생체중아, 주산기 사망률, 모성사망률 등)과의 상관관계는 아직까지 명확하지 않다.

산과 대량출혈시 수혈은 사망률 및 임상예후를 개선하는데 매우 중요한 역할을 한다. 그러나, 임신부에서 대량출혈이 아니거나, 진행중인 대량출혈이 없는 경우에 수혈을 하는 것이 주산기 사망률, 임상예후, 자궁보존과 같은 가임력 보존 등에 이득이 되는지에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없다. 수혈로 인한 2차적인 합병증에 대한 근거수준 역시 제한적이거나 낮다.

임산부에서 특히 수혈 중재에 따른 전향적 연구수행이 어렵고, 이로 인해 충분히 신뢰 할 수 있는 양질의 연구결과가 부족하여, 대부분의 임신부 대상의 환자혈액관리임상지침은 근거바탕의 권고사항 보다 전문가의 합의로 구성되었다. 영국왕립산부인과학회(Royal College of Obstetrics and Gynecologists, RCOG)에서 발간한 Blood transfusion in Obstetrics[13] 역시 적절한 혈액제제의 사용(예, 불필요한 위험이나 부작용을 야기하는 과도한 수혈의 예방)에 대해 합의된 권고사항을 제시하고 있다. 왕립 호주/뉴질랜드 산부인과학회(The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG)에서도 산과 대량출혈과 관련된 임상지침으로 분만 후 출혈시 수혈지침서[14] 등을 제공하고 있으며, 분만 후 출혈의 고위험군 임신의 경우(예, 유착태반) 수혈이 가능한 의료기관에서 분만을 진행할 것을 강조하고 있다.

미국산부인과학회에서는 분만 후 출혈에 대한 초기처치 이후 빈혈이 있는 상황에서 수혈여부를 결정하기 위해 현재 출혈량(오로 등), 혈액학 상태, 증상(어지러움, 두통)등을 종합적으로 고려해야 한다고 제시한다. 혈색소 수치 < 7 g/dL 미만(Hct < 20 %)이면서 환자의 증상이 있는 경우(불안정한 혈액학 상태 등)에는 적혈구수혈을 할 수 있으며, 혈색소 수치 < 7 g/dL 미만(Hct < 20 %)이면서 환자의 증상이 없거나 안정적인 혈액학 상태가 유지되는 경우에는 적혈구수혈, 경구철분제 또는 정맥주사철분제 등 개별화된 치료를 적절히 선택할 것을 권고하고 있다[15,16].

2.3 환자혈액관리의 효과 및 영향

핵심질문2

임산부에서 혈액소 교정을 위한 수혈 외의 보존적 치료(non-transfusion interventions)가 주산기 합병증 유병률, 사망률 및 적혈구수혈률에 미치는 영향은 무엇인가?

임신 중에는 모체 및 태아와 태반순환을 위한 적혈구용적(red cell mass) 증가로 철(iron)이 추가적으로 필요하다. 빈혈은 임신 중 가장 흔한 질환 중 하나이며 대부분 저장철의 부족과 철보충이 적절하지 않을 때 발생하는 적혈구 철결핍(red blood cell iron deficiency)이 원인이다. 임신 중 빈혈은 수혈 가능성을 높이며, 이는 모체 및 주산기 합병증과 관련이 있다. 일반적으로 임신 중 빈혈의 선별과 철분제 등의 치료가 권고되나, 치료의 목표가 되는 임신 중 최적의 혈액소 수치는 설정된 바가 없다. 본 질문에 대해 비수혈적 중재요법으로 임산부에서 철분제(경구/정맥 주사)와 적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)에 대한 문헌고찰을 통해 권고사항을 제시하고자 한다.

2.3.1 경구/정맥주사 철분제(oral and/or parenteral iron)

가. 철분제 치료가 수혈빈도, 검사실검사, 태아예후, 모성/주산기/신생아 사망률에 미치는 영향

	근거 - 경구/정맥주사 철분제(수혈빈도)	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 2.1	임산부에서, 일반적으로 경구철분제복용을 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 수혈률에 차이가 명확하지 않다.	C	NA	NA	B	C
근거요약 2.2	임산부에서, 경구철분제+엽산을 복용을 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 수혈률에 차이가 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 2.3	철결핍성 빈혈이 있는 임산부에서, 정맥주사철분제와 경구철분제 투약을 비교시 수혈률에 차이가 명확하지 않다.	C	A	NA	B	C
근거요약 2.4	빈혈이 있는 임산부에서, 정맥주사철분제+경구철분제 투약을 경구철분제 단독 투약과 비교시 수혈률에 차이가 명확하지 않다.	C	A	NA	B	C

환자혈액관리 가이드라인

근거 - 경구/정맥주사 철분제(수혈빈도)		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 2.5	임산부에서, 정맥주사철분제+엽산 투약을 경구 철분제+엽산 투약과 비교시 수혈률에 차이가 명확하지 않다.	C	A	NA	A	B
근거 - 경구/정맥주사 철분제(검사실 검사)		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 2.6	임산부에서, 경구철분제 복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 임신 34주 이후 모체의 빈혈(Hb < 11 g/dL)을 감소시킨다.	A	B	C	C	C
근거요약 2.7	임산부에서, 경구철분제 복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 임신 34주 이후 모체의 철결핍성빈혈(Hb < 11 g/dL)을 감소시킨다.	A	B	C	C	C
근거요약 2.8	임산부에서, 경구철분제 복용이 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 산욕기 빈혈(Hb < 11 g/dL)의 감소에 미치는 영향은 명확하지 않다.	A	D	NA	B	C
근거요약 2.9	철결핍성 빈혈이 있는 임산부에서, 경구철분제 복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 혈색소과 페리틴 수치를 개선시키며 빈혈(Hb < 11 g/dL)을 감소시킨다.	C	A	C	C	C
근거요약 2.10	임산부에서, 경구철분제+엽산복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 임신 34주 이후 모체의 빈혈(Hb < 11 g/dL)을 감소시킨다.	A	B	C	A	C
근거요약 2.11	임산부에서, 경구철분제+엽산복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 임신 34주 이후 모체의 철결핍성빈혈(Hb < 11 g/dL)의 감소에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	NA	NA	A	C
근거요약 2.12	임산부에서, 경구철분제+엽산복용은 복용하지 않은 경우/위약에 비해 중등도 산욕기 빈혈(8 g/dL ≤ Hb < 11 g/dL)을 감소시킨다.	D	B	NA	B	D
근거요약 2.13	임산부에서, 경구철분제+엽산복용과 복용하지 않은 경우/위약을 비교시 중증 산욕기 빈혈(Hb < 8 g/dL)에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	B	NA	B	D

근거 - 경구/정맥주사 철분제(검사실 검사)		근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.14	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사 철분제는 경구철분제에 비해 혈색소과 페리틴 수치를 빠르게 개선시키며, 혈색소 교정수치는 비슷하나, 정맥철분제치료를 교정된 페리틴 수치는 더 오래 유지된다.	C	B	C	B	C
근거요약 2.15	빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사철분제+ 경구철분제가 경구철분제 단독에 비해 혈색소 또는 페리틴 수치개선에 우월한지는 명확하지 않다.	C	B	C	B	C
근거요약 2.16	철결핍성빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사 철분제는 경구철분제+엽산복용에 비해 혈색소과 페리틴 수치를 상승시키는데 더 효과적이다.	C	NA	C	A	C
근거요약 2.17	빈혈이 없는 임신부에서, 예방적인 정맥주사 철분제+엽산복용과 경구철분제+엽산복용과 비교시 혈색소 수치를 더 높이지는 않지만, 분만전 페리틴 수치를 더 상승시킨다.	C	NA	D	A	B
근거요약 2.18	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사 철분제+엽산복용은 경구철분제+엽산복용에 비해 혈색소과 페리틴 수치를 상승시키는데 더 효과적이다.	C	B	C	A	B
근거요약 2.19	산욕기 철결핍성 빈혈에서, 정맥주사철분제+ 엽산복용은 경구철분제+엽산복용에 비해 혈색소수치를 상승시키는데 더 효과적이지 않지만, 페리틴 수치를 상승시키는데 더 효과적이다	C	NA	D	A	A

근거 - 경구/정맥주사 철분제(태아 예후)		근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.20	임산부에서, 경구철분제복용과 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 저출생체중아(<2,500 g), 초저출생체중아(<1,500 g) 및 조산에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	A	D	A	B
근거요약 2.21	임산부에서, 경구철분제+엽산복용과 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 태아 예후(저출생 체중아, 조산)에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	C	NA	C	D

환자혈액관리 가이드라인

근거 - 경구/정맥주사 철분제(태아 예후)		근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.22	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사철분제와 경구철분제를 비교시 태아 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	A	NA	B	C
근거요약 2.23	빈혈이 없는 임신부에서, 예방적 정맥주사철분제+엽산복용과 경구철분제+엽산복용을 비교시 태아 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	NA	NA	A	B
근거요약 2.24	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사 철분제+엽산복용과 경구철분제+엽산복용을 비교시 태아 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	NA	NA	A	B
근거요약 2.25	임산부에서, 정맥주사철분제+경구철분제가 경구철분제 단독에 비해 태아 예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA

근거 - 경구/정맥주사 철분제(모성/주산기/신생아 사망률)		근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.26	임산부에서, 경구철분제복용과 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 모성사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	NA	NA	A	B
근거요약 2.27	임산부에서, 경구철분제복용과 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 주산기/신생아 사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	NA	C	C	C
근거요약 2.28	임산부에서, 경구철분제+엽산복용과 복용하지 않은 경우/위약과 비교시 모성/신생아 사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	C	C	NA	C	C
근거요약 2.29	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 정맥주사 철분제와 경구철분제를 비교시 모성/주산기 사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	A	NA	B	B
근거요약 2.30	임산부에서, 정맥주사철분제+경구철분제를 경구철분제 단독복용과 비교시 모체/주산기 사망률에 미치는 영향은 알려진바 없다. (근거 없음)	NA	NA	NA	NA	NA

권고 - 경구/정맥주사 철분제

모든 임신부(pregnant women)에서 일괄적인 철분제의 복용은 권고되지 않는다[17].

철결핍성빈혈(iron deficiency anaemia)이 있는 임신부에서 철분치료가 권고된다. 신속한 저장철 확보 및 빠른 혈색소 교정이 필요할 경우 정맥주사철분제(intravenous, IV)가 선호된다. 단, 아직까지 임신제 1삼분기에서 정맥주사철분제의 안정성에 대한 근거는 없다.

임산부에서 빈혈치료 목적으로 철분제와 함께 일괄적인 엽산제(folic acid)의 병합요법은 권고되지 않는다[17]. (단, 엽산제의 복용은 신경관결손(neural tube defect)의 예방목적으로 권고한다.)

철결핍성빈혈이 있는 임신부에서 경구철분제는 성분철(elemental iron)로써 100~200 mg/일의 치료용량을 복용하도록 하며, 치료반응을 추적관찰하여 경구철분제에 반응이 적절하지 않은 경우 정맥주사철분제를 사용한다.

철결핍성빈혈이 없는 임신부에서 저용량의 경구철분제(성분철로써 20~80 mg/일) 복용을 고려할 수 있으며, 고용량 경구철분제 보다 복용순응도가 좋을 수 있다[18-20].

임산부의 철분치료에서 경구철분제에 대한 순응도가 떨어지거나 흡수장애 등 치료반응이 적절하지 않을 때 정맥주사철분제를 고려할 수 있다.

정맥주사철분제를 사용할 경우 철분 부족량(iron deficit)을 고려하여 투여용량을 계산하여 주사한다.

*투여용량(mg) = 체중(kg) × [11 - 현재 Hb(g/dL)] × 2.4 + 500 mg

2.3.2 적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)

재조합 적혈구생성자극제(ESA)는 골수(bone marrow)에서 적혈구생성을 자극하는 역할을 한다. 투여시 부작용(특히, 혈색소가 정상범위일 경우)이 발생할 수 있어 빈혈치료목적으로 사용시 그 효과와 위험성을 고려해야 한다.

식품의약품안전처에 따른 투여 적응증은 만성신부전환자의 빈혈 또는 고형암의 화학요법에 의한 빈혈이며, 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없어 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하도록 명시하고 있다.

문헌고찰에서 임신부의 빈혈시 적혈구생성자극제 단독 사용 여부를 비교한 연구는 없었으며, 철분제 단독치료와 적혈구생성자극제를 추가한 경우를 비교한 4개의 연구[21-24]가 있었다.

환자혈액관리 가이드라인

근거 - 적혈구생성자극제(ESA)		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 2.31	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 철분제 +ESA 치료가 수혈률 감소에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	NA	NA	C	B
근거요약 2.32	산욕기 철결핍성 빈혈에서, 철분제+ESA 치료가 수혈률 감소에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	B	NA	C	B
근거요약 2.33	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 철분제 +ESA 치료가 혈액검사수치에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	NA	NA	C	B
근거요약 2.34	산욕기 철결핍성 빈혈에서, 철분제+ESA 치료가 혈액검사수치에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	C	D	B	B
근거요약 2.35	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 철분제 +ESA 치료가 혈전색전증 발생에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 2.36	산욕기 철결핍성 빈혈에서, 철분제+ESA 치료가 혈전색전증 발생에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	A	NA	B	B
근거요약 2.37	철결핍성 빈혈이 있는 임신부에서, 철분제 +ESA 치료가 태아예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	B	NA	NA	C	B
근거요약 2.38	산욕기 철결핍성 빈혈에서, 철분제+ESA 치료가 태아예후에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 2.39	임산부에서, 철분제+ESA 치료가 모성/주산기 사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA

권고 - 적혈구생성자극제(ESA)

임산부에서 적혈구생성자극제(ESA)의 사용은 권고되지 않는다.

빈혈이 있는 임신부에서, 적혈구생성자극제(ESA)를 사용할 경우 철분제 치료가 반드시 병합되어야 한다.

2.4 혈액성분수혈의 효과 및 영향

핵심질문3

임산부에서 신선동결혈장제제(fresh frozen plasma, FFP), 동결침전제제(cryoprecipitate), 섬유소원 농축제제(fibrinogen concentrate) 및 혈소판(platelet) 수혈시 임상예후에 미치는 영향은 무엇인가?

신선동결혈장제제는 정상 혈장 내 존재하는 전체 응고인자를 포함한 제제로, 임산부에서는 주로 분만 후 대량출혈에서 희석성응고장애로 인한 지혈곤란의 경우 신선동결혈장수혈을 고려할 수 있다. 그 밖의 간질환, 응고인자결핍증, 또는 혈전성혈소판감소성 자반((thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP))이 있는 임산부에서 응고인자의 교정이 필요한 경우에도 시행한다.

동결침전제제와 섬유소원농축제제는 섬유소원결핍(low fibrinogen level) 및 기능이상과 관련된 출혈에 사용될 수 있다.

	근거 - 신선동결혈장(FFP)	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.1	분만 후 출혈에서, FFP의 사용이 모체 사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	A	NA	B	B
근거요약 3.2	분만 후 출혈에서, FFP의 사용이 수혈률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	NA	D	B	B
근거요약 3.3	분만 후 출혈에서, FFP의 사용이 수혈로 인한 심각한 부작용(예, 수혈관련 급성 폐손상[TRALI], 수혈관련 순환량 과다[TACO]) 발생에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.4	분만 후 출혈에서, FFP의 사용이 실혈을 멈추게 하기 위한 추가적인 처치의 필요성, 유무에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	NA	NA	B	B
근거요약 3.5	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임산부에서, FFP의 사용이 모성사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	A	NA	B	B
근거요약 3.6	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임산부에서, FFP의 사용이 수혈률에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA

환자혈액관리 가이드라인

근거 - 신선동결혈장(FFP)		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.7	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서, FFP의 사용이 수혈로 인한 심각한 부작용(예, 수혈관련 급성 폐손상[TRALI], 수혈관련 순환량 과다[TACO]) 발생에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.8	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서, FFP의 사용이 실혈을 멈추게 하기 위한 추가적인 처치의 필요성, 유무에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA

TACO, transfusion-associated circulatory overload; TRALI, transfusion-related acute injury

근거 - 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 및 혈소판 수혈		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.9	분만후 출혈에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 모체 사망률에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.10	분만 후 출혈에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 수혈률에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.11	분만 후 출혈에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 수혈로 인한 심각한 부작용(예, 수혈관련 급성 폐손상[TRALI], 수혈관련 순환량 과다[TACO]) 발생에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.12	분만 후 출혈에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 실혈을 멈추게 하기 위한 추가적인 처치의 필요성, 유무에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.13	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 모성사망률에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.14	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 수혈률에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA

근거 - 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 및 혈소판 수혈		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.15	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 수혈로 인한 심각한 부작용(예, 수혈관련 급성 폐손상[TRALI], 수혈관련 순환량 과다 [TACO]) 발생에 미치는 영향은 알려진바 없다.	NA	NA	NA	NA	NA
근거요약 3.16	혈액응고장애가 있어 출혈고위험 임신부에서, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈이 실혈을 멈추게 하기 위한 추가적인 처치의 필요성, 유무에 미치는 영향은 명확하지 않다.	NA	NA	NA	NA	NA

TACO, transfusion-associated circulatory overload; TRALI, transfusion-related acute injury

근거 - FFP, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈의 병합수혈		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.17	분만 후 출혈에서, FFP, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈의 병합수혈이 수혈 룰에 미치는 영향은 알려진바 없다.	D	NA	NA	B	B
근거요약 3.18	분만 후 출혈에서, FFP, 동결침전제제, 섬유소원 농축제제 또는 혈소판 수혈의 병합수혈이 실혈을 멈추게 하기 위한 추가적인 처치의 필요성, 유무에 미치는 영향은 명확하지 않다.	D	NA	D	B	B

권고 - 임신부의 출혈

모든 산과 의료진은 산과 대량출혈에 대한 단계적이고 체계적인 대책을 계획하여야 하며, 이는 1차적인 응급처치, 상급의료기관으로의 전원, 환자혈액관리 전문가와의 연계 및 수혈을 위한 혈액제제와 필수장비를 포함한다.

산과 대량출혈의 처치시 임상적 증상 및 징후의 집중관찰과 함께 아래사항에 대한 평가를 주기적으로 해야 한다.

체온, 산-염기상태(acid-base status), 이온화 칼슘(ionized calcium), 혈색소, 혈소판(platelet count), 프로트롬빈 비(prothrombin ratio)/INR, APTT, 섬유소원(fibrinogen level) 치료가 적절히 이루어지고 있을 경우, 위와 같은 수치들은 정상범위 내로 회복하는 양상을 보인다.

심각한 혈액학 이상을 나타내는 지표

- 체온 < 35 °C
- pH < 7.2, base excess < -6, lactate > 4 mmol/L
- Ionised calcium < 1.1 mmol/L
- Platelet < 50 × 10⁹ /L
- PT > 1.5 × normal(참고범위 중간값의 1.5배)
- INR > 1.5
- aPTT > 1.5 × normal
- Fibrinogen < 200 mg/dL

* aPTT 와 PT지표는 진행중인 산과대량출혈을 예측하는데 적합하지 않다. 반면, 현장현시검사(point-of-care testing)로 즉시 시행할 수 있는 TEG(thromboelastography) 또는 ROTEM(rotational thromboelastometry) 같은 탄성 응고검사법을 이용할 수 있다. 이는 산과환자에서 응고장애(coagulopathy and hyperfibrinolysis)를 좀 더 예민하게 감지하여, 빠른 진단과 치료를 시행하여 출혈과 수혈이 감소되도록 도와준다[70].

* 정상 섬유소원수치는 비임신여성의 경우 200~450 mg/dL인 반면, 임신부의 경우 생리적으로 임신 후반기에 평균 500~600 mg/dL까지 증가하게 되어, 임신 중 저섬유소원혈증의 기준은 섬유소원수치가 200 mg/dL 미만인 경우로 볼 수 있다.

산과 대량출혈로 대량수혈을 하게 될 경우, 권고되는 혈액제제별 수혈 용량은 다음과 같다[25].

- **신선동결혈장(FFP):** 15 mL/kg
 - * 일반적으로 10~20 mL/kg를 투여하며 환자의 임상상에 따라 더 많은 양이 필요할 수 있음
- **혈소판제제(platelets):** 혈소판감소에 의한 활동성 출혈이 있는 경우 혈소판수가 50,000 / μ L 이상으로 유지되도록 한다.
 - * 농축혈소판 1 단위 수혈시 예상되는 혈소판수 증가량은 성인의 경우 5,000~10,000 / μ L으로 치료목적의 수혈시 성인에서의 1회 표준 투여량은 성분채혈혈소판 1단위(또는 농축혈소판 6~8단위)이며, 이 경우 30,000~50,000 / μ L의 혈소판수 상승을 기대할 수 있음
 - * 농축혈소판 1 단위는 5.0 × 10¹⁰ 개 이상의 혈소판을 포함하며, 성분채혈혈소판 1단위는 3.0 × 10¹¹개 이상의 혈소판을 포함
- **동결침전제제(cryoprecipitate):** 체중 7~10 kg당 동결침전제제 1단위(30~40 mL/단위)
 - * 저섬유소원혈증 치료시 지속적인 소모나 대량 출혈이 없는 경우, 표준 투여량인 체중 10 kg당 1단위의 동결침전제제는 섬유소원(fibrinogen) 농도를 약 50~75 mg/dL 증가시킨다.

권고 - 출혈이 예측되는 응고장애환자의 경우

일반적으로, 혈소판 수치가 $\geq 50,000 /\mu\text{L}$ 인 경우에 질식분만 및 제왕절개가 가능하지만, $< 50,000 /\mu\text{L}$ 에서도 예방적인 혈소판수혈 없이 분만을 고려해 볼 수 있다.

임산부의 혈액응고검사에서 이상소견이 확인된 경우 진행 중인 출혈이 없다면(단, 은폐된 출혈은 배제되어야 함), 예방적인 신선동결혈장 또는 동결침전제제의 수혈은 권고되지 않는다. 아직까지 산과합병증에 유의한 영향을 미치는 섬유소원 또는 PT/INR 수치는 명확하지 않다.

임산부에서 응고장애검사 및 응고장애질환에 대한 평가와 치료가 이루어져야 한다. 혈소판 수혈시, 신선동결혈장제제 또는 동결침전제제 수혈을 함께 고려할 수 있으며, 이때 각 수혈의 이득과 위험에 대한 상황에 따른 개별적인 접근이 이루어져야 한다.

기존의 혈액질환(혈소판감소증, 유전적/후천적 혈액응고장애질환)이 있는 임산부의 경우 분만 직전 최적의 상태가 되도록 관리하여야 하며, 분만 과정 및 분만 직후 상태에 대한 다학제 접근과 계획이 세워져야 한다.

2.5 혈액 보존 전략

핵심질문4

분만 중 및 분만 후 수혈 대안요법과 실혈을 최소화하기 위한 치료가 임상예후와 수혈에 미치는 영향은 무엇인가?

2.5.1 수술 중 출혈혈액회수법(cell salvage)

수술 중 출혈혈액회수는 수술 중 출혈 혈액을 회수하여 백혈구필터(40 micron)를 거쳐 환자에게 재주입하는 방법으로 동종수혈(allogeneic transfusion)시 발생 가능한 동종면역반응을 피할 수 있고, 동종항체 생성으로 인한 용혈성 수혈부작용, 추가로 발열성 및 알레르기성 수혈부작용을 방지할 수 있다.

임산부의 경우 대량출혈의 위험성이 있는 경우에서만 출혈혈액회수법이 고려되는데, 주의할 점으로 양수색전증(amniotic fluid embolism)의 가능성을 줄이기 위해 좀 더 정교한 필터(예, Log 5 cell filter) 사용이 권장된다[25]. 임산부 대상의 혈액회수법의 유효성 및 안정성을 평가한 2개의 연구[26, 27]는 모두 충분히 신뢰할 수 있는 연구들은 아니지만, 두 연구에서 출혈혈액회수법을 사용한 경우 양수색전증의 발생은 한 건도 없었다.

여러 환자군에서의 경험적 사용 및 연구를 바탕으로 미국 산부인과 학회[15] 및 영국왕립산부인과 학회[28]에서는 산과 대량출혈이 예상되는 고위험임산부의 경우 제왕절개수술시 출혈혈액회수법을 고려할 수 있다고 제시하였다.

권고 - 수술 중 출혈혈액회수법(cell salvage)

임산부에서 대량출혈과 수반되는 수혈 가능성이 높은 경우 제왕절개수술시 출혈혈액회수법 사용을 고려해야 한다.

수혈을 거부하는 임산부에서 대량출혈이 예상되는 경우 출혈혈액회수법을 고려해야 한다.

출혈혈액회수법의 대상자 적격판정, 장치의 사용, 회수된 혈액 재주입 시기 등은 전문 의학지식과 경험을 갖춘 해당 전문의에 의해 수행되어야 한다.

Rh D 음성 임산부의 태아가 Rh D 양성인 경우 혈액회수법을 적용시, 사전에 Rh D 면역글로불린을 1차례 투여해야 하며, 태아모체간 출혈(fetomaternal haemorrhage) 검사를 시행하여 추가적인 Rh D 면역글로불린 투여 여부를 결정한다.

2.5.2 영상학적 중재요법(interventional radiology)

임산부의 대량출혈에 대한 영상학적 중재요법시 주로 엉덩동맥 풍선카테터설치술과 카테터를 이용한 동맥색전술을 이용하며, 출혈이 발생한 자궁혈관을 지혈시키고(자궁보존을 통한) 가임력을 보존하는 목적으로 시행한다. 주로 지속되는 분만 후 대량출혈의 치료 및 병리태반부착(morbidly adherent placenta)이 있는 경우 대량출혈의 예방목적으로 분만 전에 시행하게 된다. 임산부의 경우 골반 내 광범위한 결순환(collateral pelvic circulation)과 같은 해부학적 특징으로 다른 환자군에 비해 해당 시술이 더 어렵거나 덜 효과적일 수 있어, 이를 위한 영상학적 기법과 장비가 갖추어진 기관 및 숙련된 전문가가 필요하다. 안전성 측면에서 분만 전 중재요법을 해야 하는 경우 방사선에 의한 태아노출 위험이 있을 수 있고, 동맥색전증, 동맥혈관 손상과 같은 합병증의 위험이 있어, 제왕절개수술 전 일괄적인 자궁동맥 풍선카테터의 시술은 권고되지 않는다[29].

영상학적 중재요법의 경우 자궁보존을 통한 가임력을 보존할 수 있는 장점이 있으며, 이후의 월경 및 가임력에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보여진다[30]. 그러나 지속되는 산과 대량출혈로 영상학적 중재요법을 고려할 때, 시술준비 등으로 대량출혈에 대한 처치가 지연 될 수 있어, 자궁절제술 등 다른 처치와의 우위를 고려하여 결정해야 한다.

	근거	근거 일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 4.1	병리적태반부착(morbidly adherent placenta)이 의심되는 경우 예방적인 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 수혈을 감소시킬 수 있는지에 대한 효과는 불명확하다.	D	C	D	B B
근거요약 4.2	병리적 태반부착이 의심되는 경우 예방적인 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 출혈억제를 위한 추가적인 중재요법의 시행을 줄일 수 있는지에 대한 효과는 불명확하다.	D	NA	D	B B
근거요약 4.3	병리적 태반부착이 의심되는 경우 예방적인 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 모성사망률을 감소시키는지에 대한 영향은 불명확하다.	C	NA	NA	B B
근거요약 4.4	병리적 태반부착이 의심되는 경우 예방적인 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 혈전색전증의 발병에 대한 영향은 불명확하다.	C	D	NA	B B

환자혈액관리 가이드라인

근거	근거 일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 4.5 산과적 대량출혈시, 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 수혈을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 알려진 바가 없다.	NA	NA	NA	NA
근거요약 4.6 산과적 대량출혈시,, 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 출혈억제를 위한 추가적인 중재요법의 시행을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 알려진 바가 없다.	NA	NA	NA	NA
근거요약 4.7 산과적 대량출혈시, 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 모성사망률을 감소시키는지에 대해서는 알려진 바가 없다.	NA	NA	NA	NA
근거요약 4.8 산과적 대량출혈시, 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 혈전색전증 발병을 감소시키는지에 대해서는 알려진 바가 없다.	NA	NA	NA	NA

권고 - 영상학적 중재요법(interventional radiology)

병리태반부착과 같은 대량출혈의 고위험군에서 분만 전 예방목적의 영상학적 중재요법(엉덩동맥 풍선카테터 설치술 또는 색전술)이 시행될 수 있으나, 시술로 인한 위험성과 유용성을 함께 고려하여 제한적으로 시행한다.

산과 대량출혈에서 치료목적의 영상학적 중재요법의 효과는 명확히 알려진 바가 없으나, 경험적으로 우선적인 치료방법으로서 고려할 수 있다.

2.5.3 유전자 재조합 제7혈액응고인자(recombinant activated factor VIIa, rFVIIa)

글란쯔만혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia) 등에서 유전자재조합 제7혈액응고인자를 사용할 수 있다. 출혈상황뿐만 아니라 수술 전 출혈의 예방을 위해서도 사용할 수 있다. 대량출혈시 추가적인 지혈목적으로 사용할 수 있으나, 이로 인한 임상 결과가 크게 개선되지 않았으며 혈전 발생 위험성이 있다.

근거 - 재조합 제7혈액응고인자(rFVIIa)		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 4.9	산과적 대량출혈시, rFVIIa 사용이 수혈을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 명확하지 않다.	D	C	D	B	C
근거요약 4.10	산과적 대량출혈시, rFVIIa 사용이 출혈억제를 위한 추가적인 중재요법의 시행을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 명확하지 않다.	D	B	D	B	C
근거요약 4.11	산과적 대량출혈시, rFVIIa 사용이 모성사망률을 감소시키는데 대해서는 명확하지 않다.	D	C	NA	B	C
근거요약 4.12	산과적 대량출혈시, rFVIIa 사용이 혈전색전증 발병을 감소시키는데 대해서는 명확하지 않다.	D	C	NA	B	C

권고 - 제7혈액응고인자(recombinant activated factor VIIa, rFVIIa)

생명을 위협하는 중증의 산과 대량출혈에서, rFVIIa은 지혈/수술처치 및 적절히 수행된 수혈요법이 효과적이지 않을 경우 2차적으로 사용을 고려해볼 수 있다.

임산부에서 대량수혈요법이 필요한 경우 rFVII 사용이 고려될 수 있으나, 우선적으로 철저한 출혈의 조절, 생리적/대사적 지표 및 응고상태 확인, 체온조절 등이 이루어져야 한다.

생명을 위협하는 중증의 산과 대량출혈에서, rFVIIa 용량은 90 μg/kg으로 시작한다.

2022년 수혈가이드라인(제5판)[25]에서는 대량출혈시 혈액제제사용을 줄이기 위한 약물치료법으로 유전자재조합 제7혈액응고인자의 사용을 권장하였다. 그러나 산과 대량출혈의 처치목적으로 유전자재조합 제7혈액응고인자의 영향을 평가한 전향적 무작위대조군연구는 없었다. 호주의 환자 혈액관리지침[4]에서는 산과 대량출혈시 사용이 허가되지 않았으며, 다만 1차적 산과처치, 지혈/수술처치와 수혈요법 등이 효과적이지 않은 경우에 제한적인 사용을 제안하고 있어, 산과 대량출혈시 제한적인 상황에서 2차적으로 사용을 고려해 볼 수 있을 것이다.

2.5.4 트라넥사믹산(tranexamic acid)

트라넥사믹산은 플라스미노겐(plasminogen)의 플라스민(plasmin) 활성화를 경쟁적으로 억제함으로써 섬유소(fibrin) 분해를 저해하는 항섬유소용해제(antifibrinolytic)로 작용한다. 여러 연구를 통하여 수술 및 외상 환자에서 트라넥사믹산의 사용은 혈액손실을 감소시키는데 유효함이 밝혀졌으며, 분만 후 출혈이 있는 임신부에서도 이는 유효하다.

권고 - 트라넥사믹산(tranexamic acid)

산과 대량출혈시 초기(출혈 3시간 이내)에 트라넥사믹산 투여를 고려해야 한다.

대량출혈 이외의 환자혈액관리에서도 트라넥사믹산 투여를 고려할 수 있으며, 투여시 출혈양상, 생징후/대사상태, 혈액응고상태, 체온유지 등을 지속적으로 평가해야 한다.

질식분만 및 제왕절개시 트라넥사믹산의 예방적인 사용이 분만 후 출혈을 감소시킨다는 몇 개의 연구가 있으나[31,32] 아직까지 예방목적의 일괄적 투여는 권장하지 않는다[15].

비산과적(수술 및 외상) 환자대상의 여러 연구에서 출혈조절을 위한 트라넥사믹산 치료의 효과가 입증되었다. 따라서, 임신부에서도 대량출혈이 있거나 예상되는 경우 환자혈액관리에서 트라넥사믹산 치료를 고려하는 것이 합당할 것이다. 2017 대규모 전향적무작위대조군연구[33]에서는 분만 후 출혈시 트라넥사믹산 치료여부를 비교하였는데, 트라넥사믹산 투약 시험군(1 g IV, 1 ml/hr, If bleeding continued after 30 min or stopped and restarted within 24 h of the first dose, a second dose of 1 g of tranexamic acid could be given)에서 위약군에 비해 분만 후 출혈로 인한 모성사망이 유의하게 감소하였으며, 혈전증의 발생은 차이가 없었다. 이를 바탕으로 미국산부인과학회[15]에서는 1차적인 약물적 요법에 실패한 산과 출혈시 트라넥사민산 치료가 고려되어야 한다고 권고한다.

효과적인 트라넥사믹산의 투여시점에 대해서 비산과환자 연구에서 출혈의 조기에 투여가 효과적 이었으며[34], 산과 출혈에서도 분만 후(출혈) 3시간 이내의 조기투여가 권고된다[15].

3 배경질문

환자혈액관리의 시작은 혈액량과 적혈구용적(red cell mass)을 최적화하는 것이나, 임신부에서 모체/태아합병증을 최소화 할 수 있는 적정 혈색소 수치는 아직까지 명확하지 않다. 첫 번째 질문을 통해 임신부의 빈혈과 그 원인을 알아보고자 한다. 합병증이 동반되지 않은 건강한 임신부에서 임신 중 및 분만 전후 수혈이 필요한 경우는 드물다[35]. 그러나 임신부의 대량출혈은 예측이 어렵거나 급성으로 진행되는 경우가 있어, 모든 산전/분만 시 이러한 급성 대량출혈 발생가능성에 대한 준비와 조치가 필요하다. 질문 2~4에서는 임신부에서 수혈관리를 위한 기술, 전략 및 계획을 살펴본다.

3.1 독립위험요인으로서의 빈혈(임산부 빈혈의 정의, 혈색소 정상범위, 원인, 진단 및 치료)

핵심질문1

빈혈은 산과합병증의 독립된 개별위험요인인가? 임신 중 빈혈의 예측, 진단 및 치료시 권고사항은 무엇인가?

일반적으로 건강한 임신부는 분만 중 발생하는 출혈을 견딜 수 있으며 수혈을 필요로 하지 않는다. 그러나 임신 중 빈혈이 있는 경우 수혈의 위험요인이 된다. 따라서 적혈구 수혈을 최소화하고 임신부 및 주산기 예후를 향상시키기 위해서는 임신 중 빈혈을 진단하고 교정을 해야 한다.

권고 - 빈혈

빈혈의 고위험군일 경우 임신 초기에 전체혈액검사(full blood count)와 함께 페리틴(ferritin) 검사를 통해 빈혈 및 저장철을 확인한다. 철결핍성빈혈 외 빈혈원인이 의심되는 경우 추가검사를 통해 엽산결핍증, 비타민 B12결핍증, 또는 구충성빈혈(hookworm anemia)등을 감별한다.

모든 가임기 여성에게 빈혈예방을 위한 정보(예, 건강한 식이법, 동반 내과질환의 관리, 다음 임신시점)를 제공해야 한다.

3.1.1 빈혈의 정의

- 임신 중 빈혈: 혈색소 수치 < 11 g/dL and/or 헤마토크릿(haematocrit) < 33 %

환자혈액관리 가이드라인

- 빈혈의 중증도(WHO)
 - 혈색소 수치 < 7 g/dL: 내과적 치료가 필요한 중증빈혈(severe anaemia)
 - 혈색소 수치 < 4 g/dL: 모체의 울혈성심부전(congestive cardiac failure)위험이 있는 응급상태
- 산욕기 빈혈: 혈색소 수치 < 10 g/dL (분만 후 24~48시간 이내), 혈색소 수치 < 11 g/dL (분만 1주후), 혈색소 수치 < 12 g/dL (분만 8주 후)

현재까지 임신부에서 정상 혈색소 수치에 대한 정의는 단계마다 다르다. 임신 중에는 혈장량 증가에 비해 상대적으로 적혈구용적이 적게 증가하며, 비슷한 연령의 비임신 여성에서 보다 혈색소수치가 약간 감소하게 된다. 일반적으로 임신 제2삼분기의 후기에 혈색소가 가장 낮아지게 된다. 아래 [표 8]에서와 같이 미국 질병관리본부(US Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 임신 제2삼분기 후기(임신 24주)의 정상 혈색소 하한선을 10.3 g/dL(평균 11.6 g/dL의 2표준편차 미만)로 제시하고 있다[36].

[표 8] 임신 중 혈색소 수치, 미국(US CDC [36])

임신 주수(주)							
12	16	20	24	28	32	36	40
혈색소(g/dL), 평균± 2표준편차							
12.2 (±1.4)	11.8 (±1.4)	11.6 (±1.3)	11.6 (±1.3)	11.8 (±1.3)	12.1 (±1.3)	12.5 (±1.3)	12.9 (±1.3)

통계학적인 방법으로 빈혈은 해당집단의 혈색소 평균의 2표준편차 미만으로 정의할 수 있다. 이를 바탕으로 WHO(1968)[37]에서는 임신 중 빈혈을 혈색소 수치 11 g/dL미만 이면서/또는 헤마토크릿(Hematocrit)이 33 %미만일 경우로 정의하였으며, 미국산부인과학회(ACOG)[15,36] 및 영국혈액학표준위원회(BCSH)[38]에서는 임신분기에 따라 아래와 같이 세분화하여 제시하였다.

- 임신 1삼분기: 혈색소 수치 11 g/dL미만
- 임신 2삼분기: 혈색소 수치 10.5 g/dL미만
- 임신 3삼분기: 혈색소 수치 11 g/dL미만(ACOG), 혈색소 수치 10.5 g/dL미만(BCSH)

또한 WHO에서는 추가적으로 빈혈의 중증도에 따라 혈색소 수치 < 7 g/dL인 경우 내과적 치료가 필요한 중증빈혈(severe anaemia), 혈색소 수치 < 4 g/dL인 경우 모체의 울혈성심부전(congestive cardiac failure) 위험이 있는 응급상태로 분류하였다[12].

산욕기 빈혈은 여러 지침에서 혈색소 수치 < 10g/dl(분만 후 24~48시간 이내)[37,38,39] 또는 혈색소 수치 < 11 g/dl(분만 1주후), 혈색소 수치 < 12 g/dl(분만 8주 후)[40]인 경우로 정의하였다.

다만, 이러한 WHO의 임신부에 대한 정상 혈색소 수치 및 빈혈에 대한 정의는 특정국가(개발도상국)인구집단 위주의 혈색소 수치를 바탕으로 설정되었기 때문에 일괄적으로 적용하는 것이 적절하지 않을 수 있다. 덴마크의 경우 자체적으로 2010년도에 건강하고 철부족이 없는(iron-replete) 덴마크 임신부집단의 혈색소 수치를 바탕으로 정상 혈색소 참고치를 아래와 같이 설정하였다[표 9][41].

[표 9] 임신 중 혈색소 수치, 덴마크 인구집단[41]

임신 주수(주)			
13~20	21~28	29~34	35~42
혈색소(g/dL), 참고범위(reference range)			
11.3~14.7	11.1~14.3	10.9~14.5	11.0~14.7

3.1.2 적정 혈색소 범위

모체의 빈혈은 다음과 같은 산과합병증과 연관이 있다.

- (임신 제1 또는 2삼분기 빈혈시) 저출생체중아(low birth weight) 및 조산(preterm birth)[42]
- 태반조기박리(placental abruption)[43], 모성사망률(maternal mortality)[44] 및 산후 우울증(postnatal depression)[45]

이러한 상관관계를 확인한 연구들은 앞서 언급된 통계적 빈혈의 정의를 이용하였다. 그러나 통제하지 못한 교란변수(confounding factor)들이 있었으며, 아직까지 임신부에서 모체/태아합병증을 최소화 할 수 있는 적정 혈색소 범위는 명확하지 않다. 혈색소가 너무 높은 경우 역시 임신 중 합병증과 연관이 있음[46]을 고려할 때, 임신 중 적정 혈색소범위는 10.3~14.6 g/dL사이에서 결정될 수 있을 것이다.

3.1.3 빈혈의 원인

철결핍(iron deficiency)은 전세계적으로 임신 중 빈혈의 가장 흔한 원인이다[12]. 그밖의 원인으로 비타민 B₁₂과 엽산결핍에 의한 거대적혈모구빈혈(megaloblastic anaemia), 지중해빈혈

환자혈액관리 가이드라인

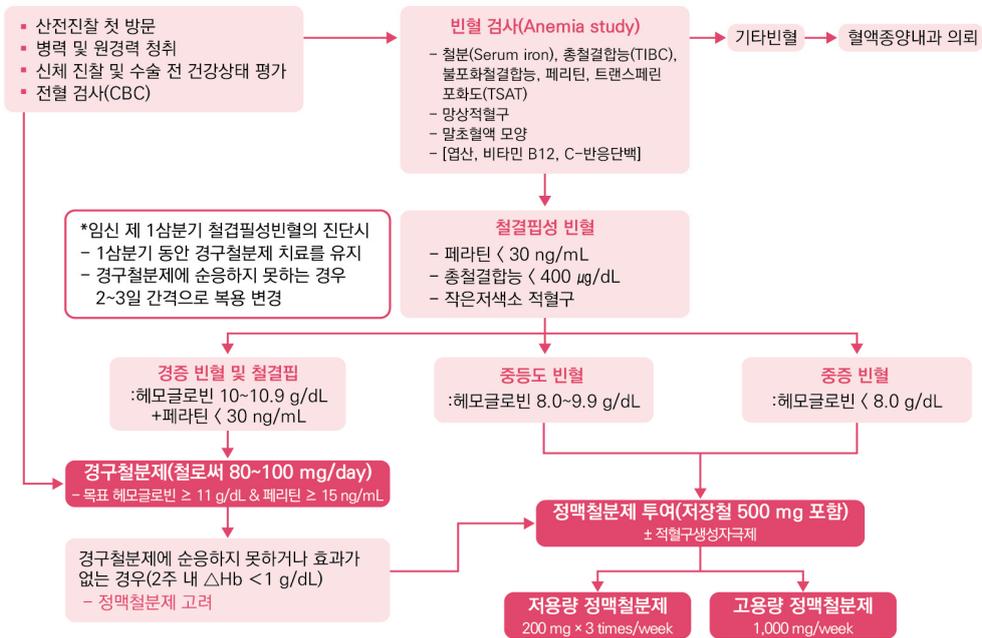
(thalassaemias), 용혈성 상태(겸상적혈구병[sickle cell disease], 말라리아[malaria]감염, 전자간증[pre-eclampsia]), 연충(helminthic) 감염 및 만성질환과 악성종양질환에 의한 빈혈이 있다 [47]. 빈혈의 치료 전 기저원인에 대한 정확한 평가가 우선되어야 하지만 임신 중에는 여러가지 요인이 영향을 미칠 수 있어 이러한 평가가 어려울 수 있다.

3.1.4 임신중 철결핍성 빈혈의 선별검사 및 치료

현재까지 임신부에서 철결핍성빈혈/철결핍의 정의는 확립되지 않았으며, 기관마다 제시하는 기준이 다르다. 일반적인 철결핍성빈혈의 정의는 다음과 같다.

혈색소 < 12 g/dL(여성) 이면서,
페리틴 < 30 ng/mL and/or 트랜스페린포화도 < 20 % 인 경우

산전관리시 빈혈 또는 철결핍에 대하여 적극적인 접근이 권고되며, 아래에 제시한 진단 및 치료 흐름도를 참고할 수 있을 것이다(그림 6).



*정맥철분제 용량(mg) = 체중(kg) × [11(목표 Hb) - 현재Hb (g/dL)] × 2.4 + 500mg

Hb, haemoglobin; TIBC, total iron-binding capacity; TSAT, transferrin saturation

<그림 6> 산전 철결핍성 빈혈의 진단 및 치료 프로토콜

3.2 산과에서의 수혈요법

핵심질문2

임신중, 분만 전, 분만 중 및 분만 후 수혈 권고사항은 어떠한가?

본 장에서는 임신부에서 혈액제제에 대한 접근성과 관련이 있는 수혈의학의 기술적 측면에 대한 지침을 제공하고자 한다.

권고 - 산과에서의 수혈

모든 임신부의 관리시 대량출혈(critically bleeding)에 대한 처치가 포함되어야 한다. 이러한 처치에는 환자에 대한 설명과 동의, 사전 설정된 상급기관 이송체계, 전문적이고 체계적 전략으로 정의된 수혈요법에 대한 접근성이 포함된다.

모든 임신부 관리시 모든 임상이가 해당지역의 혈액수급에 대한 정보를 이용할 수 있도록 혈액은행 담당자 또는 진단검사의학과와 긴밀한 연계가 포함되어야 한다(예: 혈액형, 혈액정보확인 및 교차적합혈액(cross-match blood)에 소요시간, 혈액제제의 가용성).

분만 취약지를 비롯하여 의료접근성 취약지역의 경우 혈액제제 수급을 포함하여 전문화된 의료서비스와 장비의 제공의 지연을 최소화 할 수 있는 전략을 수립하여야 한다.

산과 출혈에 대한 고위험 임신부의 경우 가능한 대량출혈 발생에 대해 즉각적이고 적절한 처치가 가능한 수준의 의료기관에서 분만을 진행하도록 한다.

산과 출혈에 대한 고위험 임신부(유착태반[placental accrete], 전치태반[placenta previa])의 경우, 사전에 분만에 대한 다학제 준비가 강력히 권고된다.

임산부에서 적용 가능한 대량수혈지침(MTP)은 필수적이다. 이는 대량출혈로 대량수혈이 필요한 임산부에게 필요한 혈액제제에 대한 접근성, 양, 시간 및 혈액제제 별 수혈비율 등을 포함한다.

모든 임신부에서 임신 중 ABO, RhD 혈액형 검사 및 비예기항체선별검사(antibody screening test)를 시행하여야 하며, Rh D 음성 또는 그 외 신생아용혈성질환(haemolytic disease of the newborn, HDN) 위험성이 있는 동종항체(alloantibodies)를 가진 여성에서는 추가적인 검사를 실시한다. 중등도 또는 중증의 신생아용혈성질환 위험과 관련된 항체(-D, -c, -K)가 있는 여성은 관련 전문지식을 갖춘 산과전문인에게 의뢰하여야 한다[48].

동종항체가 확인된 임신부가 진통이 있거나 입원한 경우 질식분만 또는 제왕절개수술 전 미리 혈액형과 항체선별검사를 시행하여 혈액의 준비가 지연되지 않도록 한다. 복합항체(complex antibodies) 또는 희귀혈액형(red cell phenotypes)이 확인된 임신부의 경우, 필요시 적합혈액의 수급이 어려울 수 있어 중앙 혈액제제 지원체계를 통해 시기 적절히 수급할 수 있도록 준비가 되어있어야 한다.

질식분만 또는 제왕절개수술에 앞서 혈액형 및 항체선별검사 시행여부는 분만 전후 출혈에 대한 위험도 평가, 수혈의 필요성 평가 및 혈액제제 수급이 용이한지, 지연의 위험성이 있는지에 대한 평가에 따라 결정한다.

권고 - 산과에서의 수혈

임신 중 수혈이 필요한 경우, 거대세포바이러스(CMV) 감염위험이 높은 임신부의 경우 백혈구여과제거 혈액제제가 제공되어야 한다.

CMV, cytomegalovirus; MTP, massive transfusion protocol

3.2.1 산과 출혈과 수혈의 접근, 원칙

산과 대량출혈은 모성사망 및 심각한 합병증을 야기할 수 있어 매우 중요한 과제중 하나이다. 대량출혈에 대한 고위험임신의 경우 그 위험요인에 대해 사전에 평가하고 빠르고 단계적으로 적절한 처치를 계획, 실행함으로써 대량출혈로 인한 합병증과 사망률을 줄일 수 있다. 그러나 위험요인이 없는 임신에서도 대량출혈이 발생할 수 있어 예측이 어렵다. 따라서 산과의료진은 모든 임신부의 산전/분만 관리시 대량출혈에 대한 조기진단 및 대처방법을 숙지하여야 한다. 본 가이드라인에서는 NATA에서 권고한 “분만 후 출혈의 처치지침(Quick reference guide for the management of postpartum haemorrhage)”을 제시하고자 한다(그림 7)[39].

긴급도움 요청!

산과 의사/조산사
마취과 의사/간호사 등
수술의/수술실/중환자실

초기 평가

산소 공급 2 L/분
경고와 모니터링

2개이상 정맥라인 확보
진통제
유치도노관
실혈량 평가
혈액형/교차시험
혈액제제 수급현황 확인
반복전 헤모글로빈 검사
응고검사
환자 및 보호자 설명

전원/의뢰

필요시 상급의료기관으로
전원 또는
중환자실 확보

즉각적 처치

자궁수축촉진제
두손압박술 또는 자궁내풍선술
외장골동맥 압박술

임상 증상	심박수 > 100 bpm 창백함	수축기혈압 < 100 mmHg 출혈이 지속되는 경우	어지러움 대량출혈	혼수상태 대량출혈
출혈량	> 1,000 mL	> 1,500 mL	> 2,500 mL	> 4,000 mL
실혈원인에 대한 처치 및 지혈	자궁이완	자궁이완 처치 자궁마사지	국소적 지혈 방법	
			비수술적치료 두손 압박법 풍선 놀림법 (Ballon tamponade)	수술적치료 골반혈관(자궁동맥) 결찰술 자궁압박봉합술 (i.e.B-Lyng tech)
실혈원인에 대한 처치 및 지혈	자궁수축촉진제			
	1차 약제 옥시토신(bolus) 5-10 IU IV/IM → 옥시토신(infusion) 40 IU/500 mL crystalloid: 125 mL/h 2차 약제 에르고트 알칼로이드(Ergometrine) 0.2 mg IM; Syntometrine 1 mL IM(500 µg ergometrine and 5 IU oxytocin) 프로스타글란딘: 미소프로스톨 800 µg SL; Sulprostone: 500 µg/1h IV; Carboprost(0.25 mg/15분 IM, 8번까지)			
응고장애- 순환- 지혈작용의 교정	순환계		혈역학 확인	
	모니터 혈압, 맥박, 산소포화도 치료 크리스탈로이드 용액 1,000mL 승압제(필요시) 페닐에프린(맥박 > 100bpm) 노르에피네프린(맥박 > 100bpm) 에피네프린(맥박 > 100bpm)		치료반응 중심정맥라인 크리스탈로이드 용액 2,000 mL 노르에피네프린 or 에피네프린	
응고장애- 순환- 지혈작용의 교정	모니터→치료		저산-산증	
	초기처치 트라멕사미산 1g IV(출혈3시간 이내) 수술중 출혈혈액회수법(가능시) 모니터→치료 헤모글로빈(Hb)(반복검사) & 응고인자(필요시 반복검사) 수혈 제한적 적혈구수혈(Hb < 7g/dL)		저체온증 재투여 1g IV(30분뒤에도 출혈지속시) 대량출혈일 경우? → 지체없이 대량수혈요법(MTP) 적용 → 초기 적혈구 및 혈장제제수혈	
응고장애- 순환- 지혈작용의 교정	저섬유소원혈증			
	교정 섬유소원 < 200 mg/dL 일 경우 동결침전제제 7-10kg 당 1단위(30-40mL/단위)			

〈그림 7〉 분만 후 출혈의 처치지침

3.2.2 수혈 고위험 임신부

- 산과 출혈의 위험요인이 있는 경우[49]
- 출혈성질환(bleeding disorder)이 있는 경우
- 복합항체(complex antibodies) 또는 희귀혈액형(rare red cell phenotypes)의 경우

① 산과 출혈의 위험요인이 있는 경우[49]

산과 출혈 특히 분만 후 출혈은 색전증, 단백뇨 및 고혈압성 장애와 함께 모성사망의 중요 원인으로 국내에서는 2000년 이후 산과적 출혈로 인한 모성사망이 꾸준히 감소하고 있으나[50] 전세계적으로는 여전히 모성사망의 중요 원인이다. 산과적 출혈의 위험요인이 있는 경우 이는 자궁이완증(uterine atony), 자궁 열상/파열 및 수술적 중재술 등으로 이어지는 경우가 많다. 이러한 원인으로, 산전 감별 가능한 위험요인은 태반조기박리, 전치태반, 다태임신, 그리고 전자간증 등이 있다. 진통 및 분만 중 위험요인으로는 응급제왕절개술, 잔류태반, 수술적질식분만(assisted vaginal birth), 지연분만(prolonged labor), 거대아(macrosomia) 등이 있다.

② 출혈성질환(bleeding disorder)이 있는 경우

선천적/후천적 출혈성질환은 분만 후 출혈위험과 수혈률, 처치의 난이도를 증가시킨다. 비선천적 출혈성 상태로는 중증 전자간증, HELLP 증후군(용혈, 간효소증가, 혈소판수치 저하), 타질환 동반 없이 발생한(조기에 파종혈관내응고장애가 합병된) 대량산후출혈, 양수색전증 및 항응고제약물의 사용(anticoagulant therapy) 등이 있다. 선천적 출혈성질환으로는 폰 빌레브란트 병(von Willebrand disease), 혈우병(haemophilia carrier state), Factor XI 결핍증 등이 있으며, 이러한 질환이 있을 경우 분만 후 출혈의 위험성이 높아지므로 임신 전 과정에서 전문적인 관리와 처치가 필요하다[51-53].

③ 복합항체(complex antibodies) 또는 희귀혈액형(rare red cell phenotypes)의 경우

적혈구 동종항체(red cell alloantibodies)는 이전 수혈이나 임신에 대한 반응으로 발생할 수 있으며, 이는 용혈성수혈반응(haemolytic transfusion reaction) 및 신생아용혈성질환(HDN)을 일으킬 수 있다. 현재 임신 중 수혈 전 검사를 통해 동종항체 여부를 확인할 수 있고, 수혈을 하게 될 경우 혈액제제에 대한 교차시험을 통해 항원음성 혈액제제 등 적합혈의 수혈이 가능하다. 단, 항체의 복잡성에 따라 이러한 수혈 전 검사는 수시간에서 수일까지 소요될 수 있다.

희귀혈액형의 유형은 각 국가 인구집단의 민족적, 인종적 구성에 따라 크게 달라지며, 어떤 인구집단 구성원의 대부분에게 존재하거나 혹은 극소수의 사람에게만 존재하는 혈액형 항원이 무엇인지에 따라 각 국가별로 희귀혈액의 종류가 서로 다르다[54]. 따라서, 적합혈액을 찾는 것이 어려울 수 있으며, 이럴 경우 자가수혈, 국내 및 국제적 혈액보관 시스템에서 의뢰를 통해 저장동결혈액을 조달, 사용하는 방법을 고려해 볼 수 있다.

산전검사로 시행하게 되는 일반적인 수혈 전 검사를 통해 복합항체나 희귀혈액형을 진단할 수 있기 때문에 이를 통해 추가적인 특수 검사 및 의뢰, 적합혈액의 제공이 가능할 수 있다.

복합항체는 환자 혈액 내 두 가지 이상의 비예기항체가 존재하는 경우로, 이 경우 해당 항원이 모두 음성인 적합혈을 찾는데 시간이 더 소요될 수 있고 경우에 따라서 적합혈을 찾기가 매우 어려울 수 있다.

3.2.3 수혈 전 혈액은행검사 권고사항[25,48]

- ① 모든 임신부에서 ABO, RhD 혈액형검사 및 비예기항체선별검사를 시행하여야 한다.
 - ※ 특히 임신, 수혈, 이식 등의 이력이 있는 환자는 비예기항체 생성률이 높음
- ② 혈액제제의 ABO, RhD 혈액형을 재확인하고, 적혈구 수혈시 항글로불린법(antiglobulin phase)을 포함한 교차시험(cross match)을 시행한다.
- ③ 혈액제제 출고시 항글로불린법을 포함한 교차시험이 권장되기는 하지만, 비예기항체선별검사서서 음성이었던 경우 생리식염수교차시험(saline phase, immediate cross matching)만으로도 혈액을 출고할 수도 있다.
- ④ RhD음성인 임신부의 경우 면역예방(immunoprophylaxis)을 한다.
 - ※ 항-D 동종면역(alloimmunization)의 예방을 위해 Rh 면역글로불린 투여가 권장되며, Rh 면역글로불린의 반감기는 3주이므로, 1회 투여를 통해 약 2~4주간 동종면역 예방 효과를 얻을 수 있다[25].
- ⑤ 동종항체가 있는 경우에서 수혈은 신생아용혈성질환의 위험을 높일 수 있으며, 적절한 혈액제제 공급이 어려울 수 있다.

3.2.4 분만 전 혈액은행 검사(혈액형 및 항체선별검사)의 역할

분만 전 모든 임신부에서 일괄적인 수혈 전 검사 시행에 대한 일치된 권고사항은 현재까지 없으며, 고위험임신의 상황 및 분만방법에 따라 권고사항이 다르다.

- ① 질식분만의 경우: 여러 문헌에서 일치, 권고되는 사항으로, 분만 전후 출혈 위험이 높은 고위험 임신의 경우 혈액형 및 항체선별검사가 권고된다.
- ② 제왕절개수술의 경우: 일치된 권고사항이 부족하다. 분만 후 출혈의 예측 불가능성과 이로 인한 모성사망률을 고려하여 제왕절개수술 전 일괄적인 수혈 전 검사를 권고하기도 하며[55], 최근 호주의 통계자료에 따르면, 산과 출혈의 고위험군이 아닌 임신에서 정규 제왕절개수술시 수혈가능성이(likelihood of transfusion)이 낮아 일괄적인 수혈 전 검사의 비용효율이 낮은 것으로 보고되었다[56].

3.2.5 수혈혈액의 선별

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV): 거대세포바이러스감염은 선천감염의 흔한 원인 중 하나로 전세계적으로 1 %의 신생아에서 감염이 보고되며, 치명적 장기적 합병증과 함께, 생후 사망률이 20 %까지 보고되었다[57,58]. 선천 거대세포바이러스감염은 주로 임신부의 초회 감염, 변이바이러스의 재감염 및 잠복기의 재활성화 시에 모체를 통해 태아에게 감염되며, 수혈로 인한 감염은 드물다. 그러나 그 위험성을 고려할 때 임신 중 수혈을 하게 될 경우 거대세포바이러스 감염의 위험성을 줄이기 위해 백혈구여과제거 혈액제제를 수혈할 수 있다.

3.3 산과에서의 대량수혈요법

핵심질문3

임산부의 대량수혈요법에서, 고려해야 하는 사항은 무엇인가?

권고 - 대량수혈 요법

임산부에서 대량수혈지침의 적용은 조기에 신속히 이루어져야 한다.

대량수혈지침에 따른 동결침전제제의 수혈시, 임산부에서 수혈적응이 되는 저섬유소원 수치는 일반적인 비임신환자에서와 다를 수 있다. 임산부의 경우 산과 출혈시 섬유소원 수치가 200 mg/dL인 경우에서도 심각한 체내 변화 및 심각한 출혈 및 지혈이상을 의미할 수 있기 때문이다.

3.3.1 대량수혈지침의 적용

대량수혈지침의 개발목적은 급성대량출혈에 대한 다학제 처치를 적용하기 위함이다. 지혈처치와 같은 실혈을 최소화하기 위한 여러 처치와 함께 동시에 수혈을 위한 준비가 동시에 이루어질 수 있어야 한다[59]. 대량수혈이 필요한 산과 대량출혈의 특징은 종종 과소평가되거나 잘 드러나지 않는 경우가 있어, 이를 인지하고 대처하는 과정이 지연됨에 따라 중증 출혈로 진행할 수 있으며, 이로 인한 모체의 합병증, 사망률이 증가할 수 있고, 내재적인 응고장애 및 파종혈관내응고장애가 조기에 발생하여 빠르게 진행될 수 있다는 점이다. 산과대량출혈에서의 대량수혈이 필요한 경우 표준화된 대량수혈지침을 따를 수 있으며, 아래와 같은 고려사항이 있다.

3.3.2 혈액제제별 수혈

① 적혈구제제(red blood cell)

급성출혈일 경우, 적혈구수혈 결정은 혈색소 수치에만 의존하여서는 안되며, 실혈양 및 임상증상과 문진소견, 그 외의 혈액학 상태를 반영하는 객관적 지표(혈압, 심박수, 산소포화도, 심전도소견, 소변량, 동맥혈가스분석 등)를 통해 결정해야 한다.

② 혈소판제제(platelets)

혈소판수혈의 목적은 혈소판 성분을 보충하여 지혈을 하거나 출혈을 예방하는 것이다. 2016년도 수혈가이드라인[25], 대량수혈지침 및 영국왕립산부인과학회[13] 등에서 혈소판 감소에 의한 활동성 출혈이 있는 경우에 혈소판수가 50,000 / μ L 이상으로 유지되도록 혈소판수혈을 하도록 권고하고 있다. 그러나, 질식분만 또는 출혈량이 매우 적은 시술의 경우 혈소판 수가 < 50,000 / μ L 이하여도, 예방적인 혈소판수혈 없이 시행이 가능하다[25]. 최적화된 혈소판수에 대한 기준은 명확하지 않으며, 고위험군에서 조기의 예방적 혈소판제제 수혈을 하는 것이 이득이 있는지 역시 명확하지 않다[60].

③ 신선동결혈장제제(fresh frozen plasma)

모든 응고인자를 함유하고 있어 응고인자결핍의 보충을 위해 사용된다. 대량수혈시 파종혈관내 응고장애가 동반되었는지 확인하고 혈액응고인자의 결핍에 의한 출혈이나 지혈곤란의 경우 신선동결혈장의 적응증이 된다. 산과 대량출혈시 신선동결혈장의 수혈용량 및 시기는 표준화된 대량수혈 지침을 따른다.

④ 동결침전제제(cryoprecipitates) 및 섬유소원 농축제제(fibrinogen concentrate)

정상 섬유소원수치는 비임신여성의 경우 200~450 mg/dL인 반면, 임신부의 경우 생리적으로 임신 후반기에 평균 500~600 mg/dL까지 증가하게 된다[61,62]. 저섬유소원수치는 분만 후 대량출혈의 독립적 위험요인으로[63-65], 1개의 연구에서 섬유소원수치가 200 mg/dL미만인 경우 분만 후 대량출혈에 대한 양성예측도는 100 %였으며[63], 섬유소원수치와 실혈량 사이 유의한 상관관계가 있었다[64]. 따라서 임신부의 경우 섬유소원수치를 150~200 mg/dL 보다 높게 유지하는 것이 권고된다[25]. 임신부에서 섬유소원수치가 200 mg/dL미만일 때[60], 또는 출혈이 지속되며 섬유소원수치가 감소할 때에도 섬유소원 보충이 권고되기도 한다(기존의 섬유소원 보충 기준: 혈중 섬유소원 수치가 100 mg/dL미만이거나 섬유소원의 기능 저하에 따른 출혈이 있을 경우).

섬유소원수치 교정시 동결침전제제의 수혈이 일반적이다. 동결침전제제는 제8응고인자, 섬유소원(fibrinogen), 폰빌레브란트인자와 제13응고 인자를 포함하고 있으며, 섬유소원 3~4 g을 보충하기 위하여, 약 8~10 단위(1단위 당 동결침전제제 용량은 30~40 mL)의 동결침전제제가 사용된다. 지속적인 소모나 대량출혈이 없는 경우 체중 10 kg 당 1단위의 동결침전제제는 섬유소원

환자혈액관리 가이드라인

(fibrinogen)수치를 약 50~75 mg/dL 증가시킨다. 일반적인 섬유소원의 반감기는 3~5일이므로, 동결침전제제의 투여는 3일 간격이 적절하다.

섬유소원농축제제(fibrinogen concentrate)는 혈장분획제제 제조과정 중 동결침전물로부터 분리, 정제되는 제제로서 바이러스 불활화 과정을 거치기 때문에 동결침전제제에 비해 안전성과 효율성이 높으며, 최근에 산과 출혈에서 섬유소원농축제제 사용에 대한 증례가 보고되고 있다[66,67]. 그러나, 분획과정에서 FVIII 분획과 경쟁적 관계에 있어 전세계적으로 생산, 공급량이 많지 않으며 국내의 경우에도 상용화된 제품이 있기는 하지만 대량생산은 어려운 실정이다. 호주에서는 산과 출혈시 섬유소원농축제제의 사용이 불가한 상태이다.

⑤ 트라넥사믹산(tranexamic acid)

분만 후 대량출혈이 있는 경우 트라넥사믹산을 우선적으로 고려할 수 있으며[15,25], 용량 및 투여시기는 표준화된 대량수혈지침을 따른다.

⑥ 유전자재조합 제7혈액응고인자(recombinant factor VIIa)

산과 대량출혈시 임신부에 대한 유전자재조합 제7혈액응고인자 투여 용량 및 시기는 표준화된 대량수혈지침을 따른다.

3.3.3 허용성 저혈압

임산부에서 대량출혈시 저혈압 허용전략을 적용할 경우, 이러한 저혈압으로 인해 태아의 안녕과 분만 후 정상적 자궁수축에 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다.

3.4 수혈이 불가능한 경우(cf. 수혈거부환자)의 임신부 관리(산전진찰, 분만, 출혈, 분만 후 빈혈, 법적/윤리적 측면의 고려할 점)

핵심질문4

수혈을 거부하는 임신부 또는 수혈이 불가능한 상황에서, 산전관리 및 분만시 고려해야 하는 권고사항은 무엇인가?

권고 - 수혈이 불가능한 경우의 임신 중 관리

모든 임신부에서 임신 중 최적의 혈색소 수치를 유지하고, 분만 중 실혈을 최소화하며, 출혈이 발생한 경우 가능한 빨리 진단하고 처치하도록 한다. 수혈이 불가능한 환자의 경우에 이러한 환자혈액관리 원칙은 특히 더 중요하다.

생명을 위협할 정도의 대량출혈이 발생하였으나 수혈이 불가능할 경우, 지속적 실혈을 최소화하기 위해 자궁적출술(hysterectomy)을 고려할 수 있으며, 결정을 하였다면, 이후 수술과정이 신속히 이루어지도록 해야 한다.

임산부의 수혈거부에 대한 의사는 가능한 임신 초기에 확인하여, 임신 전 기간에 걸쳐 포괄적인 환자혈액 관리가 적용될 수 있도록 하며, 필요시 다학제 접근을 통한 계획을 세운다.

3.4.1 산전관리(antenatal care)

- 가능한 임신 초기에 수혈거부 의사 및 희귀혈액형 등 수혈이 어려울 수 있는 대상을 감별한다.
- 산전관리시에 다학제 접근을 적용해야 한다. 추후 수혈을 요하는 상황이 발생시 수혈을 하지 않음으로써 수반 가능한 모체와 신생아의 합병증 및 사망률 증가 등에 대해 사전에 설명을 한다. 이러한 상담은 환자마다 개별화되어 진행하여야 하며, 혈액제제별 허용, 가용여부를 확인하고, 다양한 수혈대체방법에 대해 설명 및 허용여부를 사전에 결정하도록 한다. 또한 이러한 결정내용은 산모의 의무기록 및 법적 서식을 통해 문서화하여 기록을 남기도록 한다.
- 철결핍성빈혈이나 철결핍이 있는 경우, 적극적으로 조기진단 및 치료하도록 한다(그림 6)[68].
- 산전에 분만 시 출혈위험도에 대한 평가를 한다(산과적 출혈 고위험군, 항응고제 투여여부, 유전적/후천적 출혈성 질환, 출혈성 질환의 가족력 등)
- 출혈 고위험 임신부의 경우, 산과 수술/시술 처치가 가능한 숙련된 산과전문의에게 분만을 의뢰하도록 하며, 가능하면 영상학적 중재술과 출혈혈액회수법/세포회수법의 사용이 가능한 상급 의료기관에서 분만하도록 고지한다.

환자혈액관리 가이드라인

- 중증의 실혈이 예상되거나, 철분저장량이 낮은(페리틴 < 10 g/dL) 임신부는 임신 중 적극적인 철분치료를 고려한다[8].
- 적혈구생성자극제는 적응증에 해당하며, 중증의 실혈이 예상되는 경우에 고려해 볼 수 있으며, 반드시 철분과 함께 처방하도록 한다.

3.4.2 분만 중 관리

- 분만진통으로 입원시 숙련된 산과전문의에게 보고하도록 한다.
- 분만3기 후 즉시, 정맥 옥시토신 투여 등 실혈을 최소화하기 위한 적극적인 처치를 시행한다.
- 분만 후 1시간 이내에 실혈 및 자궁수축을 지속적으로 확인하여 기록하는 등 집중감시를 하며, 비정상 출혈이 있는 경우 가능한 빨리 확인하고, 적절한 조치를 취하도록 한다.

3.4.3 산과출혈의 관리

- 조기 진단과 적절한 처치가 빠르게 이루어지는 것이 특히 중요하다.
- 분만 후 출혈이 갑자기 발생한 경우 숙련된 산과전문의의 지도하에 처치가 이루어져야 하며, 조기에 지혈되지 않고 지속적 실혈을 배제할 수 없는 경우, 다음처치 단계에 대한 준비가 빠르게 이루어 질 수 있도록 한다.
- 산과 수술적/시술적 처치(풍선 지혈법[balloon tamponade] 등) 및 영상학적 중재술의 필요성에 대해서는 가능한 빨리 결정, 시행하도록 한다.
- 출혈혈액회수법이 가능한 경우 사용을 고려할 수 있다.
- 국소지혈제 등 약물적 요법을 고려한다.
- 동결침전제, 섬유소원 농축제 등의 적응증이 되는 경우 사용을 고려한다.

3.4.4 산욕기빈혈의 관리

- 산욕기의 중증도의 빈혈시 주사 철분제 투여를 고려하며, 중증의 빈혈시 적혈구생성자극제 투여를 고려할 수 있다.
- 분만 후 출혈과 함께 갑자기 발생한 빈혈시, 숙련된 전문가에 의한 가능한 빠른 처치가 진행되도록 한다.

3.4.5 법적/윤리적 고려사항

- 수혈거부로 인해 모체 및 태아와 신생아의 상태에 영향을 미칠 수 있는 모든 경우에 대하여 충분한 설명이 이루어져야 하며, 설명동의서 등 해당 내용을 법적으로 유효한 문서의 형태로 작성, 보관해 두는 것이 좋다.

4 참고문헌

1. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2013;27(1):69-84.
2. Maternal mortality - key facts. World Health Organization; 2018.
3. Zdanowicz JA, Surbek D. Patient blood management in obstetrics - Review. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(4):412-5.
4. The National Blood Authority_Patient Blood Management Guideline: Module 5 Obstetrics and Maternity. NBA, Canberra, Australia. <http://www.blood.gov.au/pbm-module-5>.
5. Mitra B, Cameron PA, Gruen RL, Mori A, Fitzgerald M, Street A. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(3):137-42.
6. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med*. 1988;319(22):1447-52.
7. National Blood Authority (NBA) (2011). Patient Blood Management Guidelines: Module 1 - Critical Bleeding/Massive Transfusion. NBA, Canberra, Australia. <http://www.blood.gov.au/pbm-module-1>.
8. National Blood Authority (NBA) (2012). Patient Blood Management Guidelines: Module 2 - Perioperative. NBA, Canberra, Australia. <http://www.blood.gov.au/pbm-module-2>.
9. National Blood Authority (NBA) (2012). Patient Blood Management Guidelines: Module 3 - Medical. NBA, Canberra, Australia. <http://www.blood.gov.au/pbm-module-3>.
10. National Blood Authority (NBA) (2013). Patient Blood Management Guidelines: Module 4 - Critical Care. NBA, Canberra, Australia. <http://www.blood.gov.au/pbm-module-4>.
11. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985;14(3):601-12.
12. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers, WHO, Geneva. [Internet]. 2001. Available from: http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf.
13. Blood transfusion in obstetrics (2008 revision). Green-top Guideline No. 47, RCOG. [Internet]. 2007. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/blood-transfusions-obstetricsgreen-top-47>.

14. Placenta Accreta (2014 revision), RANZCOG. [Internet]. 2003. Available from: <http://www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.htm>.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists practice Bulletin no.95: anemia in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 2008;112:201-207.
16. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-35.
17. Council A. Clinical practice guidelines: Antenatal care-module I. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing. 2012.
18. Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339-47.
19. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia: Ilsi Press Washington, DC; 1998.
20. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization
Copyright © 2012, World Health Organization.; 2012.
21. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):Cd003094.
22. Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):Cd004222.
23. Krafft A, Breyman C. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(2):119-24.
24. Wågström E, Akesson A, Van Rooijen M, Larson B, Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(8):957-62.
25. 제4판 수혈가이드라인_대한수혈학회 (2016년 개정판).
26. Rainaldi MP, Tazzari PL, Scagliarini G, Borghi B, Conte R. Blood salvage during caesarean section. *Br J Anaesth*. 1998;80(2):195-8.
27. Malik S, Brooks H, Singhal T. Cell saver use in obstetrics. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(8):826-8.
28. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *Bjog*. 2017;124(5):e106-e49.
29. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e259-e75.

30. Descargues G, Mauger Tinlot F, Douvrin F, Clavier E, Lemoine JP, Marpeau L. Menses, fertility and pregnancy after arterial embolization for the control of postpartum haemorrhage. *Hum Reprod.* 2004;19(2):339-43.
31. Giannoulis C, Daniilidis A, Tantanasis T, Dinas K, Tzafettas J. Intravenous administration of iron sucrose for treating anemia in postpartum women. *Hippokratia.* 2009;13(1):38-40.
32. Jain G, Palaria U, Jha SK. Intravenous iron in postpartum anemia. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63(1):45-8.
33. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-16.
34. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):Cd004896.
35. Roberts CL, Ford JB, Thompson JF, Morris JM. Population rates of haemorrhage and transfusions among obstetric patients in NSW: a short communication. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2009;49(3):296-8.
36. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(22):400-4.
37. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
38. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819-30.
39. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion medicine (Oxford, England).* 2018;28(1):22-39.
40. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol.* 2011;90(11):1247-53.
41. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):237-48.
42. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2013;346:f3443.
43. Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C, Sorensen TK. Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abruptio placentae. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(3):446-52.

44. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J Nutr.* 2001;131(2s-2):604S-14S; discussion 14S-15S.
45. Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr.* 2003;133(12):4139-42.
46. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *Jama.* 2000;284(20):2611-7.
47. (1992). The prevalence of anaemia in women: A tabulation of available information (WHO/MCH/MSM/92), WHO, Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Division of Family Health, Geneva. [Internet]. 1992.
48. Guidelines for blood grouping & antibody screening in the antenatal & perinatal setting. 3rd Edition. [Internet]. 2007. Available from: <http://www.anzsbt.org.au/publications>.
49. Management of postpartum haemorrhage (PPH) (revision of 2011 publication), RANZCOG. [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.html>.
50. 대한산부인과학회. 산과학 6판: 군자출판사; 2019.
51. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008;14(4):671-84.
52. Guidelines for management of pregnancy and delivery in women who are either carriers or patients with bleeding disorders, Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (AHCDO), Victoria. [Internet]. 2007.
53. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):12.e1-8.
54. 김재현, 최경영, 윤경원, 김영빈, 민혁기, 김현옥. 희귀혈액형 수급관리 및 국가 재난대비 혈액 비축을 위한 동결혈액보관시스템 구축의 필요성. 2018.
55. Coronial inquest into the death of Rebecca Murray. File No 615/2007. Coronial Jurisdiction of New South Wales 2009.
56. Stock O, Beckmann M. Why group & save? Blood transfusion at low-risk elective caesarean section. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2014;54(3):279-82.
57. Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23 Suppl 3:45-8.

58. Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(2):521–30.
59. Maternity – prevention, early recognition & management of postpartum haemorrhage (PPH). Policy Directive, Department of Health NSW. [Internet]. 2010. Available from: http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2010/PD2010_064.html.
60. Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. *Br J Haematol*. 2014;164(2):177–88.
61. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):851–63.
62. Wikkelse AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
63. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):266–73.
64. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(2):135–41.
65. Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):984–9.
66. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(2):218–23.
67. Glover NJ, Collis RE, Collins P. Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010;65(12):1229–30.
68. Arab HA. Practical Guidance on Managing Iron Deficiency in Women of Childbearing Age A Saudi Arabian Expert Consensus”. *EC Gynaecology*. 2019;8:554–74.
69. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A. Iron supplementation for perioperative anaemia in patient blood management. *EMJ Hema*. 2014;1:123–32.



대량 출혈

1. 용어 정의
2. 실험실 검사 관련 권고사항
3. 임상적 처치 관련 권고사항
4. 질 관리 관련 권고사항

1 용어 정의 Definitions

핵심질문1-1

중증 출혈(critical bleeding)은 어떻게 정의되는가?[1-5]

중증 출혈은 사망 및 주요 후유증을 초래하며 대량 수혈이 필요할 수 있는 주요 출혈이다. 중증 출혈에 대한 출혈량의 정의는 다음과 같다.

- 24시간 내에 체내 총 혈액량 이상의 실혈(대략 70 mL/kg, 70 kg 성인 기준 5 L 이상)
- 3시간 내에 체내 총 혈액량 절반의 실혈
- 분당 150 mL 이상의 출혈

실용적인 임상 기반의 정의는 수축기 혈압 90 mmHg 미만 혹은 맥박 분당 110회 이상을 유발하는 출혈이다. 전통적으로 24시간 내에 체내 총 혈액량 혹은 그 이상의 출혈을 할 경우 중증 출혈로 간주하지만, 24시간을 기준으로 출혈량을 추정하는 것은 임상 판단에 도움이 되지 못한다. 중증 출혈은 초기에 이를 인지하여 치료하는 것이 예후에 중요하기 때문에 3시간 내에 체내 총 혈액량 절반의 출혈, 혹은 분당 150 mL 이상의 출혈을 중증 출혈로 정의하기도 한다.

핵심질문1-2

대량 수혈(massive transfusion)의 정의는 무엇인가?[5-8]

성인에서의 대량 수혈은 4시간 동안 체내 총 혈액량의 절반을 수혈하거나, 24시간 내 체내 총 혈액량 이상을 수혈할 경우로 정의될 수 있다.

대량 수혈은 보통 총 수혈량 혹은 수혈 요구량에 따라 정의될 수 있다. 가장 널리 사용되는 정의는 24시간 동안 체내 총 혈액량 이상의 수혈(성인에서 체중의 약 7 % 혹은 10 unit 이상의 적혈구 수혈)이지만, 24시간을 기준으로 출혈량을 추정하는 것은 임상 판단에 도움이 되지 못하기 때문에 대안적인 정의로 4시간 내에 총 혈액량의 절반을 수혈하거나 분당 150 mL 이상의 출혈에 대한 수혈이 필요할 경우를 대량 수혈로 정의하기도 한다.

출혈의 증거가 있는 외상 환자 대상으로 출혈량을 정확하게 추정하여 대량 수혈의 가능성을 판단 하는 것은 임상적으로 유용하지 않으며, 대량 수혈의 가능성을 조기에 인지하여 적극적으로 대처 하는 것이 중요하다.

핵심질문1-3

대량 수혈이 필요한 중증 출혈 환자의 예후는 적혈구와 다른 혈액 제제의 투여 비율, 투여 량 및 투여 시기에 영향을 받는가?[9-13]

대량 수혈이 필요하거나 예상되는 중증 출혈 환자에게는 대량 수혈 프로토콜(massive transfusion protocol, MTP)을 사용해야 한다.

대량 수혈 상황에서 적혈구(red blood cell, RBC) 투여 대비 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)과 혈소판(platelet)의 투여 비율을 높게 유지하는 것은 대량 출혈 환자의 사망을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 일부 연구들은 생존 편향(survivor bias)이 내재되었을 가능성이 있어 주의 깊게 해석해야 한다. 대량 수혈 상황은 많은 양의 혈액 제제를 빠른 시간 내에 불출 후 사용해야 하기 때문에 실제 환자가 발생하기 전 혈액은행, 응급실, 수술실 그리고 혈액 수송 요원 간의 철저한 계획 수립이 필요하다. 외상센터에서 MTP의 개발 및 사용은 사망률 감소와 더불어 총 혈액제제 사용량 감소와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 수혈에 관련된 각각 구성원의 역할과 책임이 명확히 정의된 MTP는 대량 수혈이 필요한 응급 상황에서 혈액 제제들이 적절한 비율로 신속하게 투여될 수 있게 한다.

핵심질문1-4

어떤 상황에서 어떤 점을 고려하여 대량 수혈 프로토콜(MTP)을 활성화 해야 하는가?[14-20]

대량 수혈 프로토콜을 활성화(activation of MTP) 할 때 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- 출혈의 원인과 속도
- 손상 기전(mechanism)
- 현재의 생리적 상태
- 수혈을 지속해야 할 가능성

또한 다음 중 한 가지 이상에 해당되면 대량 수혈 프로토콜 활성화를 고려할 수 있다.

- ABC(assessment of blood consumption) score 2점 이상
- 혈액학적 불안정 상태 지속

환자혈액관리 가이드라인

- 수술이나 색전술이 필요한 급성 출혈
- 외상소생구역에서의 수혈

관련되어 있는 모든 과의 협의를 통해 대량 수혈 프로토콜의 활성화와 중단 기준과 지침을 마련하여 혈액 제제의 낭비를 최소화해야 한다. 연관 진료과의 의료진들은 대량 수혈 프로토콜의 활성화 및 중단의 기준에 대하여 분명하게 의사소통해야 한다. ABC 점수는 4가지 항목(HR > 120, SBP < 90, 외상환자 초음파 검사(focused assessment with sonography in trauma, FAST) 양성 소견, 몸통의 관통상)으로 구성되어 있으며, 각각 1점에 해당된다.

핵심질문1-5

대량 수혈 프로토콜(MTP)은 언제까지 지속하여야 하는가?[21]

MTP는 추가적인 소생술이 의미 없는 상황에서 중단되어야 한다.

MTP 활성화 상황은 고도의 응급 상황이며 다량의 혈액 제제를 신속하게 불출하기 위해 MTP 과정에 관여하는 여러 인력의 집약적 노동이 필요하다. 환자 치료에 관여하는 인력이 지속 가능한 집중을 유지하기 위해 의학적으로 더 이상의 치료가 의미 없는 상황에서는 MTP를 중단하고 대기 중인 인력에게 신속하게 전파되어야 한다. 현대 의학에서도 혈액 제제는 대체할 수 없는 귀중한 치료 자원이므로 엄격하게 관리되며 제한적으로 사용되기 때문에 의학적인 치료의 효과를 기대할 수 없거나 연명의료 상태에서 대량수혈의 지속은 소생의 가능성이 있는 다른 중증 환자의 치료 기회를 빼앗는 행위가 될 수 있으므로, 귀중한 의료 자원의 적절한 분배에 대한 윤리적 고민이 필수적이다.

2 실험실 검사 관련 권고사항

핵심질문2-1

대량 수혈이 필요한 환자에서 생리적, 생화학적 및 체온을 포함한 대사적 지표 변화가 합병증, 사망, 수혈 등에 어떤 영향을 미치는가?[21-24]

대량 수혈이 필요한 출혈이 있는 환자에서 다음의 검사를 신속하게 그리고 자주 시행해야 한다. 다음 수치들은 대량 수혈의 치료 반응을 판단하는데 도움을 줄 수 있다.

- 체온(body temperature)
- 산-염기 상태(acid-base status)
- 이온화 칼슘(ionized calcium)
- 혈색소(Hb, hemoglobin)
- 혈소판(platelet count)
- 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT or international normalized ratio, INR)
- 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)
- 섬유소원(fibrinogen)

또한, 대량 출혈 환자에서 환자의 상태가 악화되고 있음을 보여주는 지표는 다음과 같다.

- 체온: $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 산-염기 상태: $\text{pH} < 7.2$; $\text{base excess} > -6$; $\text{lactate} > 4\text{ mmol/L}$
- 이온화 칼슘: $\text{ionized calcium} < 1.1\text{ mmol/L}$
- 혈소판: $\text{platelet count} < 50 \times 10^9/\text{L}$
- 프로트롬빈 시간: $\text{PT} > 1.5 \times \text{normal}$; $\text{INR} > 1.5$
- 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간: $\text{aPTT} > 1.5 \times \text{normal}$
- 섬유소원: $\text{fibrinogen level} < 100\text{ mg/dL}$

대량 출혈로 수혈이 필요한 환자에서 저 체온, 낮은 pH 또는 염기 부족, 혈소판 감소증은 높은 사망률과 직접 연관되어 있다. INR, aPTT, fibrinogen, pH, bicarbonate 수치들도 사망률과 독립적인 연관성을 가진다.

핵심질문2-2

출혈이 있는 환자는 초기에 어떤 항목들을 평가해야 하는가?[25-27]

출혈이 있는 환자는 최초 진찰 시 다음에 해당되는 평가를 시행해야 한다.

- 병력(history)
- 수축기 혈압(systolic blood pressure)
- 심박수(heart rate)
- 맥압(pulse pressure)
- 말초 관류(peripheral perfusion)
- 의식(mental status)
- 호흡수(respiratory rate)
- 소변량(urine output)
- 체온(body temperature)

출혈의 초기 징후를 인지하는 것은 어려울 수 있다. 원인이 무엇이든 대량의 실혈이 발생하면 심박출량을 유지하여 주요 장기로의 혈류를 보존하려는 생리적 반응이 일어나게 된다. 대량 출혈을 인지할 때 이러한 반응을 나타내는 지표들을 사용하게 된다. 수축기 혈압만 생각하면 출혈성 쇼크를 빨리 인지하지 못하게 될 수 있다.

미국외과학회(American College of Surgeon, ACS) ATLS(Advanced Trauma Life Support) 교육 프로그램 출혈량 분류가 성인 출혈 환자의 임상적 평가에 도움이 될 수 있다.

	출혈성 쇼크 단계			
	I	II	III	IV
출혈(mL)	< 750	750~1,500	1,500~2,000	> 2,000
출혈(혈액량%)	< 15 %	15~30 %	31~40 %	> 40 %
심박수	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
혈압	↔	↔	↔/↓	↓
맥압(mmHg)	↔	↓	↓	↓
호흡수	↔	↔	↔/↑	↑
소변량(mL/h)	↔	↔	↓	↓↓
의식(GCS) [†]	↔	↔	↓	↓
Base deficit*	0 ~ -2 mEq/L	-2 ~ -6 mEq/L	-6 ~ -10 mEq/L	-10 mEq/L 이하
혈액제제 필요	경과관찰	가능성 있음	필요	MTP필요

* 염기 과잉(base excess)은 신체의 정상 범위보다 높거나 낮은 염기(HCO₃⁻, mEq/L 단위)의 양이다. 음수는 염기 결핍(base deficit)이라고 하며 대사성 산증을 나타낸다.

[†] GCS, Glasgow coma scale(글래스고 혼수척도)

핵심질문2-3

대량 수혈이 필요한 출혈 환자에서 낮은 혈색소 수치가 나쁜 결과의 독립된 위험인자인가?[14]

대량 수혈이 필요한 출혈 환자에서 낮은 혈색소 수치는 혈액학적 상태, 장기관류, 조직 산소화의 맥락에서 해석되어야 한다.

세계보건기구는 남성에서 13 g/dL 미만, 여성에서 12 g/dL 미만을 빈혈로 정의하고 있다. 빈혈은 중환자에서 흔히 발생하며 나쁜 예후와의 연관성에 관한 많은 연구가 있다. 하지만 대량 수혈이 필요한 환자군에서 낮은 혈색소 수치와 나쁜 예후 사이의 연관성에 대한 연구는 현재까지 없다. 이러한 환자에서 낮은 혈색소 농도를 해석할 때는 혈액학적 상태, 장기 관류, 조직 산소화 등 여러가지 측면을 함께 고려해야 한다.

핵심질문2-4

수혈의 지속과 중단에 대한 결정은 어떻게 이루어지는가?[28-30]

혈액 검사가 가능하다면, 소생 과정은 출혈에 대한 혈액검사 결과와 임상 증거에 기반한 목표 지향적(goal-directed)이 되어야 한다.

목표 지향적(goal-directed) 수혈을 통해 혈액 제재의 사용을 최적화 할 수 있다. 다음과 같은 기본 혈액검사를 시행하고 환자 상태에 따라 짧은 간격으로 반복한다.

- INR
- aPTT
- Fibrinogen
- Hb or hematocrit
- Platelet count
- 가능한 경우 point-of-care testing / TEG® or ROTEM®

핵심질문2-5

대량 출혈 환자에서 적혈구 제제 수혈이 갖는 의미는 무엇인가?[31,32]

대량 수혈이 필요한 중증 출혈 환자에서 적혈구 제제 수혈은 생명 유지에 반드시 필요하다. 그러나 적혈구 수혈의 증가는 사망률과 ARDS(acute respiratory distress syndrome)의 증가와 관련이 있기 때문에 과도하게 이루어지지 않도록 관리해야 한다.

일반적으로 전체 혈액량의 30~40 %의 손실이 있을 경우 적혈구 제제 수혈이 필요하며 40 % 이상의 빠른 손실이 있는 경우에는 사망 가능성이 높아 적혈구 수혈을 필수적으로 고려해야 한다. 이러한 중증 출혈 환자에서 적혈구 수혈의 효과는 윤리적 문제로 인하여 무작위 연구가 시행될 수 없으며 제한적인 연구 결과만 있다.

대량 출혈 환자에서 적혈구 수혈은 생명 유지에 필수적이나 수혈 자체 또한 사망률 증가와 밀접한 관련이 있다. 또한 10단위 이상의 수혈이 시행된 환자에서는 ARDS의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이렇듯 중증 출혈 환자에서 필수적인 치료이지만 감염, 폐 손상, 다발성 장기 부전, 사망률의 증가 등 부정적인 임상 결과와 관련이 있기 때문에 환자에게 필요한 만큼의 최소한의 수혈이 되도록 해야 한다.

핵심질문2-6

대량 출혈 시 universal blood는 어떻게 사용해야 하는가?[33,34]

생명이 위급한 대량 출혈 상황에서는 빠른 수혈을 위해 교차 시험을 포함한 수혈 전 검사를 시행하지 않고 O형 적혈구 제제를 universal blood로 수혈할 수 있다.

Universal blood는 대량 출혈 등의 응급상황에서 교차 시험을 포함한 수혈 전 검사를 하지 않고 수혈하여도 응집이나 용혈반응 등의 치명적인 수혈 부작용이 생길 확률이 적은 O형 적혈구제제를 의미한다. 이 경우 적혈구 비 예기항체 검사가 시행되지 않기 때문에 드물지만 급성 또는 지연성 용혈 수혈 반응이 발생할 수 있기 때문에 생명이 위급한 응급 상황에서만 사용해야 한다. 또한 이 때는 반드시 교차 시험을 위한 샘플을 시행 한 후 O형 적혈구제제를 불출해야 한다. 일반적으로 universal blood는 Rh-D Negative 혈액을 의미하나 Rh-D Negative 혈액이 매우 부족하고 음성자가 국내에 극히 적기 때문에 생명이 위급한 상황에서는 Rh-D Positive 혈액을 사용할 수 있다. 그러나 50세 이하 출산 가능성이 있는 산모에서는 Rh-D 양성 혈액을 사용할 경우 감작의 위험성이 있으므로 Rh-D 음성 혈액(ultimate universal donor)을 사용하는 것이 안전

하나 혈액을 구할 수 없고 중증 출혈 상태일 경우라면 Rh-D 양성 혈액을 사용해야 한다. 마찬가지로, AB형 혈장에는 항 A 및 항 B 항체가 포함되어 있지 않기 때문에 AB형 혈장은 universal donor plasma제제(FFP, Platelet)로 사용된다[35].

핵심질문2-7

대량 수혈 시 혈색소 수치(Hb) 목표는 얼마로 해야 하는가?[36-43]

대량 수혈 시 혈색소 목표 수치는 7~9 g/dL로 권고한다. 미국의 ACS(The American College of Surgeons) TQIP(Trauma Quality Improvement Program) 가이드라인에서는 혈색소 수치를 10 g/dL 이상 유지할 것을 권고하고 있다.

조직으로의 산소 공급은 산소포화도와 혈류량, 그리고 혈색소 농도에 직접적인 영향을 받는다. 그러므로 출혈 환자에서 혈색소 수치의 감소는 조직의 관류 부전의 위험성이 증가될 가능성이 높다. 출혈성 쇼크 환자에서 적혈구 수혈은 혈색소 수치와 무관하게 미세 순환을 개선시키며, 또한 적혈구는 활성화된 혈소판의 생화학적, 기능적 반응에 영향을 주어 지혈에 도움을 줄 수 있다.

그러나 적혈구 수혈은 많은 연구를 통해 사망률, 폐 손상, 감염 등의 증가와 관련이 되어 있다는 것은 잘 알려져 있다. 또한 중환자를 대상으로 한 혈색소 수치 목표에 대한 전향적 무작위 연구들에서는 제한적 수혈(혈색소 7~9 g/dL 기준)이 자율적(liberal) 수혈에 비하여 동등하거나 더 안전하다는 결과를 지속적으로 보고 하고 있다. 그러나 이러한 연구들은 대량 출혈 환자는 제외된 연구들이며 현재는 대량 출혈 환자에서의 제한적 수혈에 대한 전향적 무작위 연구는 시행되지 않고 있다.

이에 대량 수혈 시 혈색소 수치 목표는 수혈을 통한 조직 관류 개선, 지혈 향상과 수혈에 의한 사망률, 폐 손상, 감염 등의 위험성 증가 사이의 위험과 이점을 고려해서 결정해야 하며 현재까지는 7~9 g/dL 정도가 바람직할 것으로 생각된다. 그러나 수혈은 혈색소 수치 단일 기준으로 결정하는 것보다는 환자의 혈액학적 상태, 생리학적 반응, 조직 관류의 정도 등의 전반적인 상태를 같이 고려하며 결정해야 한다.

핵심질문2-8

대량 출혈 시 섬유소원(fibrinogen)의 투여 목표는 얼마인가?[44-46]

대량 출혈 시 섬유소원은 150 mg/dL 이상을 유지하도록 해야 한다.

대량 출혈 시 응고 인자나 혈소판이 포함되어 있지 않은 많은 양의 적혈구 수혈과 다량의 수액 치료가 시행될 경우 희석에 의한 응고 장애가 발생할 수 있다. 특히 혈중 섬유소원은 대량 수혈의 초기 단계에서 응고 기능 이하의 수치(150 mg/dL)로 빠르게 감소한다. 여기에 동반된 저체온, 대사성 산증, 이온화 칼슘의 감소 등에 의하여 응고 기능은 더욱 감소된다.

기존의 대량 수혈 가이드라인에서는 검사실 기반의 혈액검사를 기준으로 혈액 성분 보충을 권고하고 있다. 그러나 이러한 검사는 검사에 시간이 소모되므로 실시간의 응고 상태를 반영하지 못하기 때문에 주의를 해야 한다. 최근에는 TEG®(thromboelastography)나 ROTEM®(rotational thromboelastometry)과 같은 검사를 이용하여 응고 기능을 실시간으로 평가하며 성분 수혈을 할 수 있다.

대량 출혈 환자에서 성분 수혈을 하기 위한 PT, aPTT, fibrinogen 등의 목표에 대하여 보고된 연구는 없으며 권고하고 있는 값에 대한 증거는 매우 부족하다. 대량 수혈 초기 단계에서 응고 장애를 교정하기 위해 수혈된 적혈구수에 정해진 비율에 맞게 신선동결혈장을 수혈하는 비율 수혈에 대한 연구가 많이 진행되었다. 일부 외상 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 생존률 향상의 결과를 보이고 있으나 정확한 비율이나 비 외상성 대량 출혈 환자에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 다량의 수혈은 수혈관련 급성 폐 손상(transfusion-related acute lung injury, TRALI), 수혈 관련 순환 과부하(transfusion-associated circulation overload, TACO) 등의 합병증의 위험성이 높아지므로 섬유소원 보충이 필요한 경우에는 동결침전제(cryoprecipitate)의 사용이 권장된다.

핵심질문2-9

대량 출혈 시 혈소판(platelet)의 투여 목표는 얼마인가?[10]

대량 출혈 시 혈소판은 $50 \times 10^9/L$ (일반적으로 인정되는 지혈 수준) 이상 유지할 것을 권고한다. 혈소판을 수혈 시 4~8 unit 또는 1 apheresis pack을 주도록 한다.

혈소판은 지혈 과정에 있어 필수적인 역할을 하지만 혈소판 수혈의 목표나 시점에 대하여는 아직 논란이 있다. 출혈 직후에는 비장에서 혈색소를 배출하여 말초 혈액에서의 감소는 다소 지연된다.

일반적으로 전체 혈액량의 두배에 해당하는 적혈구 또는 수액이 투여 되었을 때 $50 \times 10^9/L$ 이하로 감소될 수 있다.

그러나 대량 수혈을 받은 외상환자에서 혈소판 수치는 이환율, 사망률과 직접적인 관련을 보이고 있으며 대동맥류 파열에 의한 대량 출혈 환자에서 혈소판 수치가 $50 \times 10^9/L$ 이상일 때 사망률이 감소하였고 $100 \times 10^9/L$ 이상일 때 더욱 감소하는 것으로 보고되었다. 그러나 아직도 혈소판 수혈의 기준 또는 목표에 대한 증거는 매우 부족하다. 또한 혈소판의 수치와 별개로 혈소판의 기능이 감소할 경우 응고 장애가 유발되기 때문에 이에 대한 평가가 동반되어야 한다. 이상의 내용을 볼 때 아직 증거는 약하나 대량 출혈 환자에서는 혈소판 수치를 $50 \times 10^9/L$ 이상 유지되도록 하는 것이 좋을 것으로 권고한다.

- 기타 원인의 대량 출혈 환자 > $50 \times 10^9/L$
- 외상으로 인한 대량 출혈 환자 > $100 \times 10^9/L$

핵심질문2-10

Point-of-care test(POCT), TEG®, ROTEM® 등의 임상적 의의와 활용은?[28,47-49]

POCT는 일상적인 진료환경에서 전통적인 진단검사와 함께 사용하여 지혈 상태를 조기에 반복적으로 모니터링 하는데 효과적이다.

PT/INR에 대한 TEG® 결과의 처리 시간은 30~60분의 시간 절약을 보이며 기존의 실험실 테스트 보다 훨씬 짧은 것으로 나타났다. TEG®은 또한 dabigatran, argatroban, bivalirudin 또는 hirudin과 같은 direct thrombin inhibitors 사용과 관련된 응고 이상을 감지하는 데 유용할 수 있다.

핵심질문2-11

각각의 테스트 기기를 활용하는 경우 참고 결과값은?[28,47-49]

* 아래의 구체적인 기준값에 대해서는 임상적인 활용을 위하여 미국 가이드라인의 권고값을 제시하였으며 각각의 병원의 환경에 맞는 적용 및 추가적인 연구가 필요함을 밝힘

TEG®(Standard thrombelastography)는 다음의 cut-points를 참고한다.

- Plasma for r-value > 9 minutes

환자혈액관리 가이드라인

- Plasma and/or cryoprecipitate (fibrinogen concentrate) for k-time > 4 minutes
- Cryoprecipitate (fibrinogen concentrate) and/or plasma for α -angle < 60°
- Platelets for mA < 55 mm
- Anti-fibrinolytics for LY30 > 7.5 %

Rapid TEG®를 사용할 수 있는 경우 다음 cut-points를 참고한다.

- Plasma for ACT > 128 seconds
- Plasma and/or cryoprecipitate (fibrinogen concentrate) for k-time > 2.5 minutes
- Cryoprecipitate (fibrinogen concentrate) and/or plasma for α -angle < 60 °
- Platelets for mA < 55 mm
- Anti-fibrinolytics for LY30 > 3 %

ROTEM®(Rotational thromboelastometry)의 경우 다음 cut-points를 참고한다.

- Plasma for CT exTEM > 100 seconds and/or CT inTEM > 230 seconds
- Cryoprecipitate (fibrinogen concentrate) and/or plasma for MCF fibTEM < 8 mm
- Platelets for MCF exTEM < 45 mm and MCF fibTEM > 10 mm
- Anti-fibrinolytics for ML exTEM > 15 %

핵심질문2-12

대량 수혈 환자에서 혈중 칼슘의 역할과 그 중요성 및 적절한 임상적 처치는?[50-54]

대량 수혈 환자에서 이온화 칼슘(ionized calcium)을 모니터링하고 혈중 농도가 1.1 mmol/L보다 낮을 경우 보충하기를 권고한다.

이온화 칼슘은 섬유소 중합 부위의 형성과 안정화에 필수적인 역할을 한다. 따라서 칼슘 농도의 감소는 모든 혈소판 관련 기능에 영향을 끼친다. Ionized calcium 는 응고 단계의 protein C 및 protein S와 함께 factor II, VII, IX, X의 활성화 보조 인자이며 혈관 손상 부위의 혈소판 부착에도 기여한다. 또한 이온화 칼슘 수치가 감소하면 심장 수축성과 전신 혈관 저항이 낮아진다. 급성 저칼슘혈증은 대량 수혈의 흔한 합병증이며 낮은 이온화 칼슘 수치는 사망률 증가와 관련이 있다.

3 임상적 처치 관련 권고사항

핵심질문3-1

출혈 환자에서 빠른 수술적 처치가 고려되는가?[55-59]

손상통제수술(damage control surgery)은 심한 출혈 쇼크 환자에서 필요할 수 있다. 이 수술로 전환하는 결정은 초기에 이루어져야 한다.

손상 통제 수술은 출혈이 심한 외상이나 손상을 받은 환자를 치료할 때 단계적 접근 방식을 시기 적절하게 사용하는 것을 말하며 이 접근법은 출혈 조절과 추가 출혈 예방을 강조한다. 수술을 시행하기 전, 시행 중, 그리고 시행 후 모든 시점에서 저체온증, 응고 장애 및 산증을 교정하도록 노력해야 한다.

핵심질문3-2

즉각적인 지혈술이 필요한 환자와 그렇지 않은 환자는 어떻게 구분하고 대처하는 것이 좋은가?[60-63]

출혈의 원인이 분명한 환자, 극심한 출혈성 쇼크가 있는 환자 및 의심되는 출혈의 원인이 있는 환자는 즉시 지혈술을 시작하는 것을 권고한다. 또한 즉각적인 지혈술이 필요하지 않은 환자와 출혈 원인이 확인되지 않은 환자는 즉시 추가적인 검사를 받을 것을 권고한다.

의심되는 원인이 있는지, 출혈 원인이 파악되는지, 그리고 쇼크가 있는지에 따라 임상적으로 즉시 지혈술을 시작할지에 대한 결정이 다르게 판단될 수 있다. 혈액학적으로 안정한 환자 또는 초기 소생술 동안 안정될 수 있고 출혈 원인이 확인되지 않았지만 즉각적인 출혈 조절이 필요한 환자는 흉강, 복강 및 골반내에 대한 추가 조사를 받아야 한다. 초음파 및 CT를 포함한 영상 검사, ABGA 및 coagulation profile을 포함한 실험실 검사가 초기 검사 동안 권장된다.

핵심질문3-3

대량 수혈이 필요한 경우 적혈구제제(RBC)와 신선동결혈장제제(FFP)의 가장 적절한 비율은?[64-69]

대량 수혈 시 FFP와 RBC의 수혈의 비는 1:1또는 1:2로 하는 것을 권고한다. 수술적인 지혈이 이루어졌거나 색전술 이후 영상의학 및 생리학적으로 출혈이 호전 된 것으로 생각된다면 비율에 따른 대량 수혈을 멈추거나 목표지향치료로 전환할 수 있다.

대량 수혈 시 권장되는 적혈구제제와 신선동결혈장제제의 비율에 대해 많은 선행 연구가 있으나 아직 명확한 결론은 없는 상태이다. 몇몇 연구들에서 FFP와 RBC의 비가 1:2 이하인 경우 사망률이 감소하는 것으로 보고 하였으나 사망 가능성이 높은 환자가 RBC를 더 많이 수혈 받을 수 있는 bias의 가능성이 있으며, 사용된 혈액 제제의 종류 및 대상자가 비균질하여 추가적인 연구가 필요하다. 2015 발표된 PROPPR 연구에서는 FFP : platelets : RBC = 1:1:1 비율로 수혈하는 경우와 1:1:2로 수혈하는 경우의 생존률 차이가 없음을 확인하였다. 하지만 1:1:1 군에서 더 많은 환자에서 성공적인 지혈이 이루어졌고 출혈에 의한 24시간 내 사망이 더 적은 것으로 나타났다. 하지만 높은 비율의 FFP를 수혈하는 경우 TACO와 TRALI, ABO 부적합 반응, 혈액 매개 감염 등의 위험이 증가하기 때문에 주의를 요한다.

핵심질문3-4

심각한 출혈(significant bleeding)이 있는 환자에서 tranexamic acid는 도움이 될 수 있는가?
[70-72]

심각한 출혈 환자 혹은 출혈 위험이 동반된 외상환자에서 tranexamic acid를 1 g을 10분간 주사하고 이후 8시간 동안 1 g 유지 용량을 주사하는 것을 권고한다.

Tranexamic acid(trans-4-aminomethyl cyclohexane-1-carboxylic acid)는 합성 lysine 아미노산 유도체로서 지혈을 위해 생성되는 혈전을 분해시키는 plasminogen을 억제하여 지혈 작용을 나타낸다. CRASH-2 trial에서 심각한 출혈이 있거나 위험이 있는 외상 환자에게서 조기(3시간 이내) tranexamic acid 투여와 사망, 혈전, 수혈의 정도를 평가한 바 있다. Tranexamic acid의 투여는 4주후 총 사망률을 1.5 %감소 시켰고 출혈에 의한 사망의 위험을 0.8 % 유의하게 감소 시켰다. Tranexamic acid와 같은 lysine 아미노산 유도체를 사용하는 경우 우려되는 점은 혈전의 위험인데 CRASH-2연구에서는 정맥 혈전의 발생 비율이 차이가 없었으며 심근경색을 포함한 동맥 혈전도 증가하지 않았다.

Tranexamic acid 이외 다른 약물적 치료법으로 혈액제제 사용을 줄이는 대량출혈의 약물적 치료법으로서 desmopressin(1-desamino- 8-D-arginine vasopressin, DDAVP), 항섬유소용해제(예, ϵ -aminocaproic acid, tranexamic acid), 국소지혈제(예, fibrin glue, thrombin gel), prothrombin complex concentrate(PCC), 응고인자농축액(recombinant factor VIIa), 그리고 저섬유소원증 치료를 위한 섬유소원농축제제(fibrinogen concentrate) 사용이 권장된다.

핵심질문3-5

출혈이 있는 환자에게서 젖산 수치(lactate)와 염기 결핍(base deficit)을 측정하는 것이 도움이 되는가?[73-75]

출혈과 쇼크의 정도를 관찰하고 추정하기 위하여 젖산 수치와 염기 결핍을 측정하는 것을 권고한다. Lactate 는 1960년대부터 출혈성 쇼크 환자에게서 진단 및 예후 예측 인자로서 사용되었다. 젖산 수치는 무산소 당 분해 작용의 결과로 만들어지며 산소 부족과 조직의 저관류, 출혈성 쇼크의 중증도를 나타내는 인자이다. 이와 비슷하게 ABGA에서 확인할 수 있는 염기 결핍은, 관류 저하로 인한 조직 산증을 추정할 수 있는 인자로, 출혈과 쇼크의 정도를 모니터 및 추정하기 위해 이 두 수치를 측정하는 것이 도움이 될 수 있다.

핵심질문3-6

저혈압 허용(permissive hypotension) 및 수액 최소화 소생술(minimal volume resuscitation) 등은 권장되는가?[76-81]

대량 출혈 환자를 지혈하는 동안 저혈압 허용 전략과 수액 최소화 소생술은 대량의 수액 투여를 이용한 소생술 보다 권장된다. 단, 저혈압 허용 전략은 외상성 뇌손상(traumatic brain injury, TBI)이 의심되는 환자에게는 금기이다.

외상으로 인한 대량 출혈 환자를 지혈하는 동안 저혈압 허용 전략과 수액 최소화 소생술은 대량의 수액 투여를 이용한 소생술 보다 권장된다. 단, 저혈압 허용 전략은 외상성 뇌손상(traumatic brain injury, TBI)이 의심되는 환자에게는 금기이며, 노인 환자군에서는 안전성이 검증되지 않았는데 이는 저혈압 허용 전략 중 수축기 혈압의 안전한 최소 한계가 아직 알려져 있지 않기 때문이다.

저혈압 허용 전략은 MTP 및 수액 최소화 소생술과 함께 손상 통제 소생술(damage control resuscitation)을 구성하는 주요 치료 전략 중 하나다. 중증 출혈 외상 환자를 살릴 수 있는 유일한 방법은 지혈이며 신속하며 성공적으로 지혈을 달성하는 것이 가장 우선되어야 하는 치료 방향이다. 충분한 지혈이 이루어지기 전 혈압의 정상화 자체가 치료의 목표가 되어서는 안되며, 혈압의 정상화를 위한 과도한 수액 투여 및 승압제 사용은 외상 환자의 사망률을 오히려 증가시킨다. 수액의 과도한 투여는 중증 출혈 상황에서 흔히 관찰되는 응고 장애를 악화시켜 출혈을 조장하며, 소생술 이후 발생한 부종은 염증성 반응과 연관되어 다발성장기부전(multi-organ failure, MOF) 등 여러가지

환자혈액관리 가이드라인

후유증을 초래하게 된다. 혈압의 상승은 출혈 부위에 일시적으로 형성된 혈전 마개(plug)를 뚫어 출혈의 재발을 초래할 가능성이 있다.

저혈압 허용 전략 하에 혈압은 필수 장기(vital organ)의 관류를 유지하기 위한 최소한의 수치를 유지 목표로 하며, 이는 일반적으로 수축기 혈압 기준 80~90 mmHg 혹은 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP) 50~60 mmHg 이상으로 고려한다. 저혈압 허용은 건강한 대부분의 성인의 중증 출혈 상황에서 시행될 수 있으나, TBI가 의심되는 환자에게는 사용하지 말 것이 권고되고 있다[82]. 이런 환자는 이차 뇌손상을 막기 위해 대뇌 관류압(cerebral perfusion pressure) 유지가 중요하는데, 정상 혈압 이하로 소생술을 진행할 경우 적절한 대뇌 관류압을 확보하기 어렵기 때문이다. 저혈압 허용은 중증 출혈 환자의 활력 징후에 대한 면밀한 감시 하에 주의 깊게 사용해야 한다. 정상 혈압 보다는 낮지만 필수 장기의 최소 관류압(perfusion pressure) 이상의 평균 동맥압은 확보해야 하기 때문에 이상적인 혈압 목표의 폭이 넓지 않다. 혈압 변화에 대한 철저하고 충분한 감시가 불가능한 상황에서 일과적 저혈압 허용 전략의 안전성에 대해서는 논란이 있다 특정 환자군에서 저혈압 허용 전략의 안정성은 충분히 검증되지 않았는데 특히 노인 환자는 혈관의 탄성이 적고 자율신경계의 반응이 즉각적이지 않으며, 고혈압을 비롯한 여러가지 질병 및 그에 대한 투약을 하고 있을 가능성이 있기 때문에 일과적 저혈압 허용 전략을 사용하기 쉽지 않다.

핵심질문3-7

대량 출혈환자에서 쇼크 발생 시 우선적으로 선택할 수액의 종류는 무엇인가?[77,78,83-85]

대량 출혈환자에서 쇼크 발생 시 수액소생술은 우선적으로 등장성 결정질용액(isotonic crystalloid solution)을 사용하되 생리식염수(normal saline) 보다는 평형 용액(balanced solution)을 사용할 것을 권고한다.

대부분의 연구에서 0.9 % 염화나트륨이 결정질 용액으로 사용되었으나 여러 연구에서 이 결정질 용액은 환자에게 해를 끼칠 수 있음이 확인되었다. 0.9 % 염화나트륨과 대조적으로 평형 용액(balanced solution)은 생리학적 또는 생리학적 농도에 가까운 농도의 염화물을 포함하므로 유리할 수 있다.

대량출혈로 인해 쇼크가 발생한 경우 수액소생술은 일차적으로 결정질용액을 사용하다. 혈장량 팽창 효과가 교질용액이 결정질용액보다 월등함에도 불구하고 교질용액이 혈액응고를 저해하고 신손상을 초래한다고 보고되고 있기 때문이다. 실제로 대량출혈로 인해 결정질용액과 혈압상승제

투여에도 불구하고 쇼크가 지속되면 이차적으로 교질용액의 사용을 고려하게 되는데 메타분석 결과에도 결정질용액을 이용한 소생술보다 환자의 이환율과 사망률을 감소시킨다고 보고된 바는 없다. 따라서 대량출혈에 의한 쇼크로 수액소생술을 시행할 때 우선적으로 결정질용액을 사용하여야 한다.

결정질용액 중 오랜 기간 동안 생리식염수를 선호하여왔으나 외상 및 중환자에게 생리식염수를 수액요법으로 사용 시 고염소혈산증, 신피질 및 신혈류감소를 유발하고 생존율을 감소시킨다는 보고들이 나오면서 대량출혈환자의 수액요법은 결정질용액 중 등장성 평형용액을 사용할 것을 강력히 권고한다.

핵심질문3-8

대량 출혈환자에서 정상 체온 유지가 필요한가?[86-94]

대량 수혈 환자에서 지혈을 위한 정상체온 유지를 위해 노력할 것을 권고한다.

대량 출혈 후 발생하는 응고 장애는 사망률을 증가시키기 때문에 최적의 조건을 만들기 위해 정상 중심 체온을 목표로 해야 한다. 체온이 35°C 미만인 경우, 중증 환자에서 산증, 저혈압 및 응고 장애와 관련이 있으며 혈소판 기능 변화, 섬유소 용해가 포함된다.

핵심질문3-9

항혈전약물을 복용하는 환자에서 대량 출혈이 발생하는 경우의 추가적인 대처 방안은 어떤 것들이 있는가?[95-112]

항혈전약물을 복용하고 있던 환자가 대량 출혈이 발생 후 지속적인 출혈이 있다면 항혈전약물을 역전시킬 수 있는 약물을 사용한다.

- Vitamin K antagonists
- Direct oral anticoagulants—FXa inhibitor
- Direct oral anticoagulants—Thrombin inhibitor
- Antiplatelet agents

환자혈액관리 가이드라인

항혈전제는 각각의 기전이 다를 뿐만 아니라 환자들이 가진 혈전발생 위험도가 다르므로 신중하게 위험편익을 분석하여 항응고제 사용을 결정한다. 혈전위험이 높은 환자의 경우 생명을 위협하는 대량출혈 시에만 제한적으로 사용하며, 지혈이 확인되면 일단 항혈전제가 역전되면 환자는 혈전증의 위험이 급격히 상승하므로 가능한 한 빨리 혈전 예방을 시작한다.

Vitamin K 길항제를 사용 중이던 경우는 INR을 모니터링하면서 PCC, Vitamin K, FFP를 사용할 수 있으며, 혈중 농도를 모니터링 할 수 없는 FXa inhibitor(apixaban, edoxaban or rivaroxaban)나 Thrombin inhibitor(dabigatran)을 복용하고 있었다면 Thromboelastogram 혹은 FX의 혈중 농도를 측정하며 tranexamic acid 15 mg/kg(or 1 g)과 PCC(25~50 U/kg)를 투여한다. 항혈소판제제는 특이적인 길항제가 없으며 지혈되지 않는 심각한 출혈에서 혈소판을 투여할 수 있다.

4 질 관리 관련 권고사항

핵심질문4-1

대량 수혈 환자의 치료 결과를 평가하는 지표로서 어떤 변수들을 수집하고 관찰해야 하는가?
[113-115]

대량 수혈 환자의 치료결과를 평가하는 다음의 지표를 관리하는 것을 권고한다.

- 수혈이 시작되기까지 소요된 시간
- 대량 수혈시 혈장제재 비율
- 대량 수혈 시작 및 종료가 혈액은행에 전달되는데 걸리는 시간

핵심질문4-2

병원 안전/질 관리와 대량 출혈 환자 치료의 평가와 관계가 있는가?[116-119]

병원별로 대량 출혈 환자의 치료를 평가하는 지표를 병원 안전 및 질 관리 시스템에 포함하는 것을 권고한다.

지침에 대한 의료제공자의 관점에 대한 평가는 성공적인 프로세스의 구현에서 중요한 역할을 한다. 높은 지침 신뢰도와 지침에 대한 강력하고 잘 전달된 리더십은 가이드라인 준수 비율을 증가시킬 수 있다.

5 참고문헌

1. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth.* 2013;111 Suppl 1:i71-82.
2. Raymer JM, Flynn LM, Martin RF. Massive transfusion of blood in the surgical patient. *Surg Clin North Am.* 2012;92(2):221-34, vii.
3. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S91-6.
4. Committee JUKUBTaTTSPA. [Available from: <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/7-effective-transfusion-in-surgery-and-critical-care/7-3-transfusion-management-of-major-haemorrhage>]
5. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth.* 2000;85(3):487-91.
6. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion.* 2007;47(9):1564-72.
7. Hewitt PE, Machin SJ. ABC of transfusion. Massive blood transfusion. *Bmj.* 1990;300(6717):107-9.
8. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* 2006;135(5):634-41.
9. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma.* 2008;64(2 Suppl):S79-85; discussion S.
10. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008;248(3):447-58.
11. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang.* 2008;95(2):112-9.
12. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg.* 2009;197(5):565-70; discussion 70.

13. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin Jr G, Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;66(2):358–64.
14. Authority NB. Patient Blood Management Guidelines: Module 1, Critical Bleeding/ Massive Transfusion. National Blood Authority Canberra; 2011.
15. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S57–63; discussion S.
16. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):541–5.
17. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)–Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60(6):1228–36; discussion 36–7.
18. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009;66(2):346–52.
19. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S33–9.
20. Krumrei NJ, Park MS, Cotton BA, Zielinski MD. Comparison of massive blood transfusion predictive models in the rural setting. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(1):211–5.
21. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Street A, Bailey M. Massive blood transfusion and trauma resuscitation. *Injury*. 2007;38(9):1023–9.
22. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny–Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life–threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*. 1997;42(5):857–61; discussion 61–2.
23. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg*. 1990;160(5):515–8.
24. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007;62(1):112–9.
25. Trauma Co. ATLS Advanced Trauma Life Support 10th Edition Student Course Manual: American College of Surgeons; 2018 January 1, 2018.

26. Garrioch MA. The body's response to blood loss. *Vox Sang.* 2004;87 Suppl1:74-6.
27. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2004;8(5):373-81.
28. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg.* 2012;256(3):476-86.
29. A multicenter study of rapid thrombelastography in predicting large volume transfusions. Presented at the 71st Annual Meeting of AAST and Clinical Congress of Acute Care Surgery; September 12-15, 2012.; Kauai, HI2012.
30. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Le T, Johnson J, Biffl WL, et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg.* 2010;251(4):604-14.
31. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, Wang J, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ, et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology.* 2009;110(2):351-60.
32. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, Rozycki G, Moss M. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma.* 2005;59(3):717-23.
33. Schwab CW, Civil I, Shayne JP. Saline-expanded group O uncrossmatched packed red blood cells as an initial resuscitation fluid in severe shock. *Ann Emerg Med.* 1986;15(11):1282-7.
34. 대한수혈학회. 수혈가이드라인 제4판 (2016 전면개정). 2016.
35. Balvers K, Saleh S, Zeerleder SS, Klinkspoor JH, Goslings JC, Juffermans NP. Are there any alternatives for transfusion of AB plasma as universal donor in an emergency release setting? *Transfusion.* 2016;56(6):1469-74.
36. Cabrales P, Martini J, Intaglietta M, Tsai AG. Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(2):H581-90.
37. Peyrou V, Lormeau JC, Héroult JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1999;81(3):400-6.
38. Charles A, Shaikh AA, Walters M, Huehl S, Pomerantz R. Blood transfusion is an independent predictor of mortality after blunt trauma. *Am Surg.* 2007;73(1):1-5.
39. Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, Fabian TC. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma.* 2005;59(1):19-23; discussion -4.

40. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, McLemore EC, Young JS. Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*. 2002;68(7):566-72.
41. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
42. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-91.
43. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11-21.
44. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66(6):1616-24.
45. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13.
46. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma*. 2008;65(2):272-6; discussion 6-8.
47. Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, Young G, Ingerslev J, Othman M, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia*. 2011;17(3):532-7.
48. Meyer MAS, Ostrowski SR, Sørensen AM, Meyer ASP, Holcomb JB, Wade CE, et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res*. 2015;194(2):581-90.
49. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):Cd010438.
50. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008;65(4):951-60.

51. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med.* 2008;36(7 Suppl):S325-39.
52. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarzaur BL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2011;70(2):391-5; discussion 5-7.
53. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(1):46-54.
54. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res.* 2016;202(1):182-7.
55. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF. Damage control: collective review. *J Trauma.* 2000;49(5):969-78.
56. Giannoudis PV, Pape HC. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries. *Injury.* 2004;35(7):671-7.
57. Rosenfeld JV. Damage control neurosurgery. *Injury.* 2004;35(7):655-60.
58. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am.* 1995;75(2):257-77.
59. Moore EE, Burch JM, Franciose RJ, Offner PJ, Biffl WL. Staged physiologic restoration and damage control surgery. *World J Surg.* 1998;22(12):1184-90; discussion 90-1.
60. Grotz MR, Gummerson NW, Gänsslen A, Petrowsky H, Keel M, Allami MK, et al. Staged management and outcome of combined pelvic and liver trauma. An international experience of the deadly duo. *Injury.* 2006;37(7):642-51.
61. Cryer HM, Miller FB, Evers BM, Rouben LR, Seligson DL. Pelvic fracture classification: correlation with hemorrhage. *J Trauma.* 1988;28(7):973-80.
62. Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma--pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(6):825-31.
63. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, Körner M, Kay MV, Pfeifer KJ, et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet.* 2009;373(9673):1455-61.
64. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med.* 2020;38(12):2661-6.
65. Radwan ZA, Bai Y, Matijevic N, del Junco DJ, McCarthy JJ, Wade CE, et al. An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients. *JAMA Surg.* 2013;148(2):170-5.

66. Zielinski MD, Johnson PM, Jenkins D, Goussous N, Stubbs JR. Emergency use of prethawed Group A plasma in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):69–74; discussion –5.
67. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev.* 2003;17(3):223–31.
68. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(5):471–82.
69. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg.* 2013;148(2):127–36.
70. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23–32.
71. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care.* 2014;18(6):685.
72. El-Menyar A, Sathian B, Asim M, Latifi R, Al-Thani H. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):1079–87.
73. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr., Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):257.
74. Herbert HK, Dechert TA, Wolfe L, Aboutanos MB, Malhotra AK, Ivatury RR, et al. Lactate in trauma: a poor predictor of mortality in the setting of alcohol ingestion. *Am Surg.* 2011;77(12):1576–9.
75. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma.* 1996;41(5):769–74.
76. Cannon WB, Fraser J, Cowell E. The preventive treatment of wound shock. *Jama.* 1918;70(9):618–21.
77. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med.* 1994;331(17):1105–9.

78. Sampalis JS, Tamim H, Denis R, Boukas S, Ruest SA, Nikolis A, et al. Ineffectiveness of on-site intravenous lines: is prehospital time the culprit? *J Trauma*. 1997;43(4):608-15; discussion 15-7.
79. Crawford ES. Ruptured abdominal aortic aneurysm: an editorial. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(2):348-50.
80. Hardman DT, Fisher CM, Patel MI, Neale M, Chambers J, Lane R, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: who should be offered surgery? *J Vasc Surg*. 1996;23(1):123-9.
81. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Hypoxia and hypotension, the "lethal duo" in traumatic brain injury: implications for prehospital care. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):402-4.
82. Hylands M, Toma A, Beaudoin N, Frenette A-J, D'Aragon F, Belley-Cote E, et al. Vasopressor use following traumatic injury: protocol for a systematic review. *BMJ open*. 2017;7(2):e014166.
83. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, Kerby JD, Newgard CD, Brasel K, et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(4):687-95; discussion 95-7.
84. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002;52(6):1141-6.
85. Turner J, Nicholl J, Webber L, Cox H, Dixon S, Yates D. A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. *Health Technol Assess*. 2000;4(31):1-57.
86. Kutcher ME, Howard BM, Sperry JL, Hubbard AE, Decker AL, Cuschieri J, et al. Evolving beyond the vicious triad: Differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):516-23.
87. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma*. 1998;44(5):846-54.
88. Bernabei AF, Levison MA, Bender JS. The effects of hypothermia and injury severity on blood loss during trauma laparotomy. *J Trauma*. 1992;33(6):835-9.
89. Reynolds BR, Forsythe RM, Harbrecht BG, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, et al. Hypothermia in massive transfusion: have we been paying enough attention to it? *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(2):486-91.
90. Rubiano AM, Sanchez AI, Estebanez G, Peitzman A, Sperry J, Puyana JC. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury*. 2013;44(9):1219-25.

91. Barthel ER, Pierce JR. Steady-state and time-dependent thermodynamic modeling of the effect of intravenous infusion of warm and cold fluids. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1590-600.
92. Eddy VA, Morris JA, Jr., Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am.* 2000;80(3):845-54.
93. Watts DD, Roche M, Tricarico R, Poole F, Brown JJ, Jr., Colson GB, et al. The utility of traditional prehospital interventions in maintaining thermostasis. *Prehosp Emerg Care.* 1999;3(2):115-22.
94. Bennett BL, Holcomb JB. Battlefield Trauma-Induced Hypothermia: Transitioning the Preferred Method of Casualty Rewarming. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2s):S82-s9.
95. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010;113(3):726-45.
96. Dezman ZD, Comer AC, Smith GS, Narayan M, Hess JR, Hirshon JM. The Severity of Bleeding and Mortality in Trauma Patients Taking Dabigatran. *J Emerg Med.* 2016;51(3):238-45.
97. Kobayashi L, Barmparas G, Bosarge P, Brown CV, Bukur M, Carrick MM, et al. Novel oral anticoagulants and trauma: The results of a prospective American Association for the Surgery of Trauma Multi-Institutional Trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(5):827-35.
98. Myers SP, Dadashzadeh ER, Cheung J, Alarcon L, Kutcher M, Brown JB, et al. Management of anticoagulation with rivaroxaban in trauma and acute care surgery: Complications and reversal strategies as compared to warfarin therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(3):542-9.
99. Pozzessere A, Grotts J, Kaminski S. Dabigatran use does not increase intracranial hemorrhage in traumatic geriatric falls when compared with warfarin. *The American Surgeon.* 2015;81(10):1039-42.
100. Uccella L, Zoia C, Bongetta D, Gaetani P, Martig F, Candrian C, et al. Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurg.* 2018;110:e339-e45.
101. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res.* 2012;129(4):492-8.
102. Fontana P, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Korte W, Mendez A, et al. Impact of rivaroxaban on point-of-care assays. *Thromb Res.* 2017;153:65-70.
103. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol.* 2018;40(1):84-93.

104. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413–24.
105. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386(9994):680–90.
106. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511–20.
107. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015;132(25):2412–22.
108. Conti A, Renzi N, Molesti D, Bianchi S, Bogazzi I, Bongini G, et al. Short and long-term mortality of patients presenting with bleeding events to the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2017;35(12):1867–72.
109. Kragh AM, Waldén M, Apelqvist A, Wagner P, Atroshi I. Bleeding and first-year mortality following hip fracture surgery and preoperative use of low-dose acetylsalicylic acid: an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:254.
110. Christy JM, Stawicki SP, Jarvis AM, Evans DC, Gerlach AT, Lindsey DE, et al. The impact of antiplatelet therapy on pelvic fracture outcomes. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(1):64–9.
111. Purushothaman B, Webb M, Weusten A, Bonczek S, Ramaskandhan J, Nanu A. Decision making on timing of surgery for hip fracture patients on clopidogrel. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(2):91–5.
112. Akaoka Y, Yamazaki H, Kodaira H, Kato H. Risk factors for the effect of anticoagulant and antiplatelet agents on perioperative blood loss following proximal femoral fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4120.
113. Borns J, Ersch J, Dobrovoljac M, Staubli G, Brotschi B. Video Recordings to Analyze Preventable Management Errors in Pediatric Resuscitation Bay. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(10):e558–e63.
114. Brolliar SM, Moore M, Thompson HJ, Whiteside LK, Mink RB, Wainwright MS, et al. A Qualitative Study Exploring Factors Associated with Provider Adherence to Severe Pediatric Traumatic Brain Injury Guidelines. *J Neurotrauma*. 2016;33(16):1554–60.
115. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma HF, Synnot A, Tavender E, Gantner D, et al. Adherence to Guidelines in Adult Patients with Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2021;38(8):1072–85.

116. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360(5):491–9.
117. Gillespie BM, Chaboyer W, Thalib L, John M, Fairweather N, Slater K. Effect of using a safety checklist on patient complications after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2014;120(6):1380–9.
118. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125827.
119. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1623–33



내과

1. 서론
2. 임상지침
3. 배경

권고 사항과 실행 요점에 대한 개요

권고사항은 일련의 근거들의 설득력을 반영하여 신중하게 표현되었다. 각각의 권고사항은 아래와 같은 정의에 따라, 각각 등급이 주어진다.

수준 A	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 실행하도록 가이드 할 수 있다.
수준 B	일련의 근거들이 신뢰할 만하여 대부분의 경우에 실행하도록 가이드 할 수 있다.
수준 C	일련의 근거들이 권고에 대한 상당한 지지를 제공하지만, 이를 적용하기엔 주의를 기울여야 한다.
수준 D	일련의 근거들이 불충분하고 권고사항을 적용하는데 있어서는 반드시 신중하여야 한다.

상기의 실행 요점은 근거 중심의 권고를 위한 high quality data를 얻기에는 불충분하였으나, 임상적들이 좋은 임상 관례(good clinical practice)를 보장하는 지침에 대한 요구는 이와는 별개로 있어왔다. 따라서 본 실행 요점은 본 위원회 위원들의 합의에 기반한다.

권고

권고 1 수준 C	급성 관상동맥증후군 환자에서 혈색소 수치가 10 g/dL 초과일 때는 적혈구 수혈은 사망률을 높이므로 권장되지 않는다.
권고 2 수준 A	빈혈이 있는 암 환자에서 ESA의 일상적인 사용은 사망률과 혈전색전증의 위험이 증가하기 때문에 권장되지 않는다.
권고 3 수준 B	심부전 환자에서 기능 또는 수행 상태를 개선하기 위해 철 결핍(절대 및 기능)의 식별 및 치료가 권장된다.
권고 4 수준 B	만성신부전이 있는 빈혈 환자의 경우 개별 환자에 대한 위험과 이점을 고려한 후 적혈구 수혈을 피하기 위해 ESA 요법을 사용할 수 있다.
권고 5 수준 C	만성신부전이 있는 빈혈 환자의 경우 개별 환자에 대한 위험과 이점을 고려한 후 ESA 요법을 사용하여 피로를 완화할 수 있다.
권고 6 수준 B	만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 13 g/dL 이상의 혈색소 수치 목표에 대한 ESA 요법은 이환율이 증가하기 때문에 권장되지 않는다.

- 권고 7 수준 B 투석 비의존성 만성신부전, 제2형 당뇨병 및 악성 종양 병력이 있는 빈혈 환자에서 암 관련 사망 위험이 증가하기 때문에 ESA의 일상적인 사용은 권장되지 않는다.
- 권고 8 수준 B 항암화학요법 및 조혈모세포 이식을 받는 환자에서 혈소판의 예방적 사용을 위해 권장되는 혈소판의 수치는 위험 요소가 없는 경우 $< 10 \times 10^9/L$, 그리고 위험 요소가 있는 경우 $< 20 \times 10^9/L$ (예: 발열, 경미한 출혈).

ESA, erythropoiesis-stimulating agent;

실행요점

- 실행요점 1 적혈구 수혈은 혈색소 수치만으로 결정되어서는 안 되며, 환자의 임상 상태에 대한 평가에도 근거해야 한다.
- 실행요점 2 단일 단위의 적혈구 수혈 후 추가 수혈의 필요성을 결정하기 위한 임상 재평가가 적절히 이루어져야 한다. 이 재평가는 또한 혈색소 수치를 재검사 할지 여부에 대한 결정을 포함한다.
- 실행요점 3 혈색소 < 7 g/dL에서 적혈구 수혈은 사망률 감소와 관련될 수 있어 적절할 수 있다. 그러나 증상이 없는 환자나 다른 특정 치료법이 있는 경우 수혈이 필요하지 않을 수 있다.
 혈색소 7~10 g/dL에서의 적혈구 수혈은 사망률 감소와 관련이 없다. 환자 수혈 결정(단일 단위 후 재평가)은 빈혈의 임상 징후 및 증상 완화의 필요성, 이전 수혈에 대한 환자의 반응에 근거해야 한다. 고령자 또는 호흡기 또는 뇌혈관 질환이 있는 환자에 대해 다른 접근을 정당화하는 증거는 발견되지 않았다.
 혈색소 > 10 g/dL에서의 적혈구 수혈은 불필요할 가능성이 높으며 일반적으로 부적절하다. 수혈은 급성관상동맥증후군 환자의 사망률 증가와 관련이 있다.
- 실행요점 4 철결핍성 빈혈 환자의 경우 수혈 여부와 관계없이 저장 철을 보충하기 위해 철분 투여가 필요하다.
- 실행요점 5 급성관상동맥증후군 및 혈색소 8 g/dL 미만인 환자에서 적혈구수혈은 사망률 감소와 관련될 수 있으며 적절할 가능성이 높다.

실행요점 6	급성관상동맥증후군 및 혈색소 8~10 g/dL인 환자에서 사망률에 대한 적혈구 수혈의 영향은 불확실하며 심근경색의 재발 위험 증가와 관련될 수 있다. 수혈에 대한 모든 결정은 위험과 이점에 대한 신중한 고려를 바탕으로 신중하게 이루어져야 한다.
실행요점 7	심부전이 있는 모든 환자에서 수혈 관련 순환 과부하의 위험이 증가한다. 이것은 모든 수혈 결정에서 고려되어야 한다. 수혈은 단일 단위의 적혈구로 이루어져야 하며 임상적 효능 및 체액 상태에 대한 재평가가 뒤따라야 한다.
실행요점 8	암 환자에서 빈혈의 원인은 다인성이다. 적절한 경우 가역적 원인을 식별하고 치료해야 한다.
실행요점 9	암 환자에서 적혈구 수혈의 영향과 관련된 구체적인 증거가 부족하다. 수혈 결정은 빈혈의 임상 징후와 증상을 완화할 필요성에 근거해야 한다.
실행요점 10	심하지 않은 급성 상부 위장관 출혈이 있는 잘 보상된 환자에서 수혈을 지지하는 증거는 없다. 따라서 보다 제한적인 접근 방식이 필요하다. 이 환자에서 특정 치료 목표 혈색소 수치를 뒷받침하는 데이터는 없다.
실행요점 11	ESA를 투여 받는 암빈혈 환자의 경우 철분 상태를 평가하여 보조 철 요법 여부를 평가해야 한다.
실행요점 12	ESA 사용은 절대적 또는 기능적 철 결핍이 있는 만성 신부전 환자에게 덜 효과적이다.
실행요점 13	IBD 환자의 경우 빈혈의 원인을 파악하고 가역적 원인을 치료해야 한다. IV 철은 경구 철에 불응 환자나 장 염증의 악화를 피하기 위해 필요할 수 있다.
실행요점 14	응고병증이 있는 환자(간 손상 환자 포함)에서 FFP의 일상적인 사용은 권유되지 않는다. 응고병증의 근본 원인을 평가해야 한다. FFP 수혈이 필요하다고 간주되는 경우 각 환자에 대한 위험과 이점을 고려해야 하며 전문가의 지침을 구해야 한다.
실행요점 15	응고병증이 있는 환자에게 동결침전물 또는 섬유소원(fibrinogen) 농축액을 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 응고병증의 근본 원인을 확인해야 한다. 수혈이 필요하다고 생각되는 경우 각 환자에 대한 위험과 이점을 고려해야 한다.

-
- 실행요점 16** 혈소판 수혈은 혈소판 감소증 또는 혈소판 기능 결함이 있는 환자의 출혈 예방 및 치료를 위해 투여될 수 있다. 혈소판 수혈은 혈소판 감소증의 모든 원인에 적용되는 것은 아니며 특정 조건(예: TTP 및 HIT)에서는 금기일 수 있다. 따라서 혈소판감소증의 원인을 규명하고 전문가의 의견을 구해야 한다.
-
- 실행요점 17** 만성 혈소판 생성 부전(예: 골수형성이상증후군 또는 재생불량성 빈혈)이 있는 환자의 경우 특정 수혈 역치가 적절하지 않을 수 있다. 장기간의 예방적 혈소판 수혈은 합병증(예: 동종면역 및 혈소판 불응성)의 위험 때문에 피하는 것이 좋다. 출혈 치료를 위해 치료적 혈소판 수혈을 고려할 수 있다.
-
- 실행요점 18** 만성적으로 수혈이 필요한 골수형성이상증후군 환자에서 특정 Hb 역치에 대한 증거는 없다. 적절한 유발 요인과 수혈 빈도에 대한 결정은 빈혈 관련 증상, 기능 또는 수행 상태, 이전 수혈에 대한 환자의 반응을 고려하여 개별화되어야 한다.
-

IBD, inflammatory bowel disease; IV, intravenous

1 서론

환자 혈액 관리는 혈액 성분에 불필요한 노출을 피함으로써 임상 결과를 개선하는 것을 목표로 한다. 환자 혈액 관리를 통해 얻을 수 있는 기대효과는 다음과 같다.

- 혈액량 및 적혈구량 최적화
- 혈액 손실의 최소화
- 환자의 빈혈 내성 최적화

환자 혈액 관리는 기증자 혈액 사용을 최적화하고 수혈 관련 위험을 줄인다.

환자가 빈혈, 혈소판 감소증 또는 응고 장애에 대한 치료가 필요한 경우 수혈을 우선적으로 고려하면 안 된다. 대신 수혈 여부에 대한 결정은 사용 가능한 모든 치료법을 고려하고 잠재적 위험과 효능 및 개선된 임상 결과에 대한 증거의 균형을 맞춰 신중하게 고려해야 한다. 사전 동의를 얻는 과정에서 임상가는 환자가 질문할 충분한 시간을 허용하고 해당 질문에 답해야 한다.

본 지침서는 6개의 근거 중심 환자혈액관리 가이드라인 중 5번째 모듈 “내과 환자 관리”에 해당한다. 이 지침서는 혈액학적 개입이 필요한 급성 또는 만성 의학적 상태를 가진 환자를 위한 1차, 2차 및 3차 치료 환경 전반에 걸쳐 의료의 임상적 결정과 조정을 지원하고 안내하기 위한 것이다. 환자를 위한 수혈 결정은 또한 각 개인의 임상 상황과 생리적 상태, 치료 선호도 및 선택을 고려해야 한다.

2 임상지침

2.1 빈혈이 환자 예후에 미치는 영향

핵심질문1

내과 환자에서 빈혈은 부작용에 대한 독립적인 위험 요소입니까?

세계보건기구(WHO)에서 정의한 빈혈은 혈색소(Hb) 수치가 남성의 경우 13 g/dL 미만이고 여성의 경우 12 g/dL 미만인 경우이다. 관상 동맥, 뇌혈관 또는 호흡기 질환이 있는 환자, 또는 심지어 노인도 빈혈을 잘 견디지 못하므로 이환율이 증가하고 사망률이 증가할 수 있다. 이것은 이러한 환자 집단에서 더 높은 혈색소 수치를 수혈에 사용하도록 했다. 2001년 NHMRC/ASBT 가이드라인은 이러한 환자 집단에서 빈혈에 대한 지식의 격차를 확인했다. 이 질문의 목적은 빈혈이 부작용에 대한 독립적인 위험 요소인지 여부를 확인하는 것이었다.

검토에 필수적인 것으로 미리 지정된 인구 그룹은 급성관상동맥증후군(ACS)과 노인이었다. 심부전, 암 및 신장 환자도 포함되었는데, 이는 이들 인구에 대한 체계적인 검토가 이미 출판되었기 때문이다. 검토 결과는 빈혈이 부작용에 대한 독립적인 위험 인자인지 여부를 나타낸다. 그러나 그들은 빈혈이 이러한 결과를 초래하거나 빈혈을 교정하면 결과가 역전된다는 것을 증명하지 않는다.

2.1.1 급성관상동맥증후군

	근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성			
근거요약 1.1	급성관상동맥증후군 환자에서 빈혈은 모든 원인으로 인한 사망률과 독립적으로 관련이 있다.	VVV	VV	VV	VVV VVV
근거요약 1.2	급성관상동맥증후군 환자에서 심혈관 사망률에 대한 빈혈의 영향은 불확실하다.	VVV	VV	VV	VVV VVV
근거요약 1.3	급성관상동맥증후군 환자에서 빈혈은 심근경색 및 재발성 허혈과 독립적으로 연관된다.	VV	NA	VV	VVV VV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable; ES, evidence statement

환자혈액관리 가이드라인

급성관상동맥증후군 환자에 대한 12개의 전향적 코호트 연구(레벨 II)가 포함되었다. 10개의 연구는 사망에 대한 증거를 제공했고[1-4], 4개의 연구는 심혈관 결과에 대한 증거를 제공했다[5-8]. 여러 연구에 따르면 WHO에서 정의한 빈혈은 급성 심근경색증(MI) 진단을 받은 환자에서 진행성 심부전으로 인한 모든 원인 사망 및 사망의 독립적인 위험 요소이지만 갑작스런 심장사의 독립된 위험요소는 아니다[9]. 대부분의 분석은 15~16 g/dL 미만의 혈색소 수치가 30일 사망률에 대한 유의한 독립적인 위험 인자임을 보여주었다. 또한 혈색소 수치가 1 g/dL 감소하면 사망 위험이 크게 증가했다.

요약하면, 결과는 포함된 모든 연구에서 일반적으로 일관되었으며 대부분은 빈혈이 사망 및 심혈관 부작용에 대한 독립적인 위험 요소임을 시사한다. 한 대규모 연구에서 얻은 증거는 기준선 혈색소 수치의 감소가 사망 위험 증가와 관련이 있음을 시사한다.

2.1.2 심부전

	근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성			
근거요약 1.4	심부전 환자에서 빈혈은 사망률과 독립적으로 관련이 있다.	VVV	VV	VV	VVV VVV
근거요약 1.5	심부전 환자에서 빈혈은 기능 또는 수행 상태 및 삶의 질 저하와 독립적으로 연관될 수 있다.	VV	NA	X	VV VV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

문헌 검색을 통해 3개의 체계적인 검토와 15개의 전향적 코호트 연구(레벨 II 증거)를 식별했다. 14개 연구는 사망률[10-14]에 대한 증거를 제공했고 1개 연구는 기능 또는 수행 상태 또는 삶의 질에 대한 증거를 제공했다[15].

포함된 모든 연구에서(WHO에서 정의한) 빈혈이 모든 원인으로 인한 사망 위험 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다. 낮은 혈색소 수치는 사망률 증가 위험과 유의하게 관련이 있다. 증가된 사망률이 특정 심혈관 문제로 인한 것인지 여부는 분명하지 않았다.

한 연구에서는 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire(KCCQ)와 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire(MLHFQ)를 사용하여 다양한 혈색소 수치와 기능 또는 수행 상태 사이의 연관성을 평가했다[15]. 이 연구에서는 낮은 혈색소 수치가 삶의 질 저하에 대한 독립적인 위험 요소임을 발견했다.

2.1.3 암

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화 적용성
근거요약 1.6 암 환자에서 빈혈은 사망률과 독립적으로 관련이 있다.	VV	V	V	VV VVV
근거요약 1.7 암 환자에서 기능 또는 수행 상태와 삶의 질에 대한 빈혈의 영향은 불확실하다.	V	V	X	VV VV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

이 검토에서는 레벨 I 증거에 대한 기준을 엄격하게 충족하지 않아 검토에 공식적으로 포함되지 않은 4개의 체계적인 검토를 식별했다. 전립선암, 유방암, 폐암, 결장직장암, 신장암 및 다발골수종을 포함한 다양한 유형의 암을 가진 피험자를 대상으로 수행된 13개의 전향적 코호트 연구(레벨 II)가 확인되었다[16-24].

한 연구에서 640명의 전이성 전립선암 남성에서 빈혈(WHO 정의)과 진행 후 생존 사이에 유의미한 연관성이 있음을 발견했다[16].

또 다른 10건의 연구에서 다양한 혈색소 수치와 사망률 사이의 관계를 조사했다. 이들 연구 중 7건은 낮은 혈색소 수치와 사망률의 증가 또는 생존의 감소 사이에 유의한 관계가 있음을 보여주었다[17-24]. 전반적으로, 이러한 연구의 결과는 빈혈 또는 낮은 혈색소 수치가 감소된 생존과 관련이 있음을 시사한다.

2개의 다른 연구에서는 두 가지 삶의 질 도구인 Short Form-36(SF-36)과 유럽 암 연구 치료 기구 삶의 질 설문지-C30을 사용하여 낮은 혈색소 수치와 삶의 질 사이의 관계를 조사했다(QLQ-C30)[22,25]. 결과는 낮은 혈색소 수치와 삶의 질 사이의 연관성을 시사한다. 하지만 연구의 질적인 면이 낮아 이 관계는 여전히 불확실하다.

2.1.4 신장 질환

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화 적용성
근거요약 1.8 만성신부전 환자(투석 환자 포함)에서 빈혈은 모든 원인 또는 심혈관 사망과 독립적으로 관련이 있다.	VV	VV	VV	VVV VVV
근거요약 1.9 성인 만성신부전 환자에서 빈혈은 뇌졸중과 독립적으로 연관된다.	V	NA	VV	VV VV
근거요약 1.10 만성신부전 환자(투석 환자 포함)에서 Hb 농도는 삶의 질 저하와 관련이 있다.	V	VV	V	VVV VV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

전향적 코호트 연구와 후향적 코호트 연구를 모두 포함했기 때문에 레벨 I 연구의 정의를 엄격하게 충족하지 않는 한 가지 체계적인 연구[26]에 의하면 혈색소 수치 감소와 사망률 증가 사이의 연관성을 일관되게 보여주고 있다고 결론지었다. 또한 이 연구에서는 투석 전 환자와 투석 중인 환자를 포함하여 15개의 전향적 코호트 연구(Level II)를[27] 분석한 결과 8개의 전향적 코호트 연구에서 다양한 혈색소 수치와 사망률 사이의 관계를 보여주었다[28-32]. 이러한 연구는 빈혈이 독립적으로 모든 원인 또는 심혈관 사망률과 관련이 있으며 혈색소 수치가 낮을수록 사망률이 최대 2배 증가한다는 것을 일관되게 보여주었다. 또한 한 공정한 전향적 코호트 연구에서 빈혈이 뇌졸중의 독립적인 위험 인자라는 증거도 있었다[27].

6개의 다른 전향적 코호트 연구에서 SF-36을 사용하여 삶의 질을 평가했다[33-37]. 이 연구에서는 더 높은 혈색소 수치가 투석 전 환자와 투석 환자 모두에서 삶의 질 향상과 독립적으로 관련이 있다고 결론지었다.

2.2 적혈구 수혈이 환자 예후에 미치는 영향

핵심질문2

내과 환자에서 적혈구 수혈이 환자 예후에 미치는 영향은 무엇입니까?

환자는 증상을 치료하고 이환율과 사망률을 줄이며 삶의 질을 향상시키기 위해 수혈을 받는다. 수혈을 받는 것이 환자의 예후에 영향을 미치는지 여부를 확인하기 위한 문헌 검토하였고, 이 검토에서는 의료 환자의 일반 모집단과 다른 관리 전략이 적절할 수 있는 일부 환자에서 적혈구 (RBC) 수혈의 효과를 조사했다. 이 하위 집합에는 급성관상동맥증후군, 심부전, 암 또는 상부 위장관 출혈이 있는 환자가 포함되었다.

증거에는 제한적 수혈 전략과 자유 수혈 전략을 비교한 일부 연구와 수혈을 받은 환자와 수혈을 받지 않은 환자의 결과를 비교한 일부 관찰 연구가 포함되었다. 검토에는 최소 500명의 피험자가 있고 다변량 분석을 사용하여 잠재적인 교란 변수를 조정한 연구만 포함되었다.

2.2.1 급성관상동맥증후군

	근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 2.1	혈색소 수치가 > 10 g/dL인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 혈색소 수치에 비례하여 더 높은 사망 위험과 관련될 수 있다.	V	VV	VV	VVV	VVV
근거요약 2.2	혈색소 수치가 10 g/dL 미만인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 사망 위험을 낮추는 것과 관련이 있을 수 있다.	X	VV	V	VVV	V
근거요약 2.3	최저 혈색소 수치가 8 g/dL 미만인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 사망 위험을 낮추는 것과 관련이 있을 수 있다.	V	VV	X	VVV	VVV
근거요약 2.4	최저 혈색소 수치가 8~10 g/dL인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 사망 위험 변경과 관련이 없다.	V	VV	NA	VVV	VVV
근거요약 2.5	급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 심근경색의 재발(최대 6개월) 위험 증가와 관련될 수 있다.	V	NA	VV	VV	VVV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

□ 권고 -급성관상동맥증후군

권고 1 수준 C 급성 관상동맥증후군 환자에서 혈색소 수치가 10 g/dL 초과일 때는 적혈구수혈은 사망률을 높이므로 권장되지 않는다.

□ 실제적 고려사항 -급성관상동맥증후군

실행요점 5 급성관상동맥증후군 및 Hb 8 g/dL 미만인 환자에서 적혈구수혈은 사망률 감소와 관련될 수 있으며 적절할 가능성이 높다.

실행요점 6 급성관상동맥증후군 및 Hb 8~10 g/dL인 환자에서 사망률에 대한 적혈구 수혈의 영향은 불확실하며 심근경색의 재발 위험 증가와 관련될 수 있다. 수혈에 대한 모든 결정은 위험과 이점에 대한 신중한 고려하에 조심스럽게 이루어져야한다.

□ 권고와 실제적 고려사항에 대한 근거

급성관상동맥증후군 환자에서 4개의 후향적 코호트 연구(Level III-2)는 다양한 혈색소 수치에서 사망률과 수혈 사이의 관계를 평가했다[5,38-41]. 연구의 결과는 혈색소 수치가 > 10 g/dL인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈이 혈색소 수치에 비례하여 더 높은 사망 위험과 관련될 수 있음을 일관되게 나타낸다. 혈색소 수치가 8~10 g/dL인 급성관상동맥증후군 환자에서 적혈구 수혈은 사망 위험 변경과 관련이 없으며 심근경색 재발 위험 증가와 관련이 있을 수 있다.

혈색소 수치가 8 g/dL 미만인 환자에서 적혈구 수혈과 사망률 사이의 연관성은 덜 명확하다. Wu[40]와 Sabatine[5]등의 연구 결과는 입원 시 낮은 혈색소 수치로 수혈을 받은 환자에서 사망률이 감소한 것으로 나타났다. 그러나 Rao[39]등과 Alexander[42]등의 연구에서는 낮은 혈색소 수치의 수혈이 사망률 감소와 관련이 없다는 것을 발견했다.

Shishebor[43]등의 추가 연구에서는 급성관상동맥 환자에서 적혈구수혈이 심근경색 재발 위험 증가와 관련될 수 있다고 보고했다.

2.2.2 심부전

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.6 심부전 환자에서 적혈구 수혈이 사망 위험에 미치는 영향은 불확실하다.	V	NA	NA	VV	VV

□ 실제적 고려사항 - 심부전

실행요점 7 심부전이 있는 모든 환자에서 수혈 관련 순환 과부하의 위험이 증가한다. 이것은 모든 수혈 결정에서 고려되어야 한다. 수혈은 단일 단위의 적혈구로 이루어져야 하며 임상적 효능 및 체액 상태에 대한 재평가가 뒤따라야 한다.

□ 실제적 고려사항에 대한 근거

심부전 환자에 대한 전향적 코호트 연구(Level III-2)[44,45] 결과는 적혈구 수혈이 30일 사망률 감소와 유의하게 연관되었으며 병원 내 사망률 감소와 연관될 수 있음을 보여주었다. 그러나 근거 수준이 낮기 때문에 이 관계는 여전히 불확실하다.

순환 과부하의 위험 때문에 심부전 환자는 각 수혈 단위 사이에 임상 평가와 함께 주의해서 수혈해야 한다.

2.2.3 암

	근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 2.7	암 환자에서 적혈구 수혈은 병원 내 사망 위험 증가와 관련될 수 있다.	√	NA	√	√√√	√√
근거요약 2.8	암 환자에서 적혈구 수혈은 병원 내 정맥 및 동맥 혈전색전증의 위험 증가와 관련될 수 있다.	√	NA	√	√√√	√√

□ 실제적 고려사항 - 암

실행요점 8 암 환자에서 빈혈의 원인은 다인성이다. 적절한 경우 가역적 원인을 식별하고 치료해야 한다.

실행요점 9 암 환자에서 적혈구 수혈의 영향과 관련된 구체적인 증거가 부족하다. 수혈 결정은 빈혈의 임상 징후와 증상을 완화할 필요성에 근거해야 한다.

□ 실제적 고려사항에 대한 근거

하나의 후향적 코호트 연구(레벨 III-2)는 수혈된 입원 암 환자에서 사망률과 정맥 및 동맥 혈전증의 위험 증가를 보고했다. 하지만 [46]이 연구는 증거 기반 권장 사항을 기반으로 하는 증거가 충분하지 않다.

2.3 적혈구생성자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)가 환자 예후에 미치는 영향

핵심질문3

내과 환자에서 혈색소 수치를 증가시키는 비수혈적 치료가 이환율, 사망률 및 적혈구 수혈의 필요성에 미치는 영향은 무엇입니까?

적혈구 수혈은 자원 집약적이며 수혜자의 장단기 이환율과 관련이 있다. 재조합 적혈구생성자극제(ESA)는 적혈구의 골수 생산을 촉진한다. 그러나 ESA는 특히 기준선 혈색소 수치가 정상에 가까운 일부 환자의 치료 합병증과 관련이 있다. 일부 환자에서는 철분 투여도 효과적일 수 있다.

적혈구형성인자(erythropoietin, EPO)는 저산소증에 대한 반응으로 신장에서 분비되고 골수에서 적혈구 생성을 자극한다. 신장 질량의 감소는 에리스로포이에틴 수치의 감소에 기여할 수 있으며 따라서 빈혈을 유발할 수 있다. ESA는 이 기능을 복제하는 합성 분자이다. 그들은 신장 기능이 심하게 손상된 개인에서 혈색소 수치를 증가시키는 데 효과적이지만 다양한 다른 원인으로 인한 적혈구 생성 감소를 극복하는 데에도 사용되었다. 여기에는 암, 혈액암 및 기타 만성 질환이 포함된다. ESA에 대한 적혈구 생성 반응은 원발성 골수 장애 및 만성 염증이 빈혈에 기여하는 경우 감소한다. 빈혈 치료에 있어 ESA의 효과와 기능 상태에 대한 잠재적인 영향은 치료와 관련된 위험과 균형을 이루어야 한다.

철 결핍은 철 손실 또는 요구량이 흡수를 초과할 때 발생한다. 종종 다인자적이며 절대적이거나 상대적일 수 있다. 상대적 철 결핍은 일반적으로 기능적 철 결핍(functional iron deficiency, FID)이라고 한다. FID 환자는 적절한 철 저장고가 있지만 상승된 헵시딘에 의해 매개되는 적혈구 생성을 위해 철을 동원할 수 없다. FID는 말기 신장 질환 환자에서 흔히 볼 수 있지만 염증성 질환, 만성 심부전(CHF) 및 암 환자에서도 빈혈을 유발할 수 있다.

혈청 페리틴 수치는 가장 쉽게 구할 수 있고 유용한 철 결핍 지수이다[47]. 성인 빈혈이 있는 경우 페리틴 수치가 15 $\mu\text{g/L}$ 미만이면 철 결핍을 진단할 수 있다. 그러나 페리틴은 또한 급성기 단백질이며 염증, 감염, 간 질환 및 악성 종양에서 상승한다. 이로 인해 전신질환을 동반한 철분 결핍 환자의 페리틴 수치가 오해의 소지가 있을 정도로 높을 수 있다. 이를 반영하여 European Crohn's and Colitis Organisation(ECCO)는 active inflammatory bowel disease의 경우 페리틴 수치가 100 $\mu\text{g/L}$ 미만, National Comprehensive Cancer Network(NCCN)은 악성 종양환자의 경우 페리틴 30~500 $\mu\text{g/L}$ 이며 TSAT < 50 % 인 경우 철결핍으로 진단 내릴 것을 권고하였다[48,49].

철 요법은 빈혈성 또는 비빈혈성 철 결핍증에 대한 1차 치료제로, 또는 ESA에 대한 반응을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. ESA와 함께 투여하면 철 요법은 절대 철 결핍과 FID를 모두 예방하고 목표 혈색소 수치를 달성하는 데 필요한 ESA의 용량을 최소화한다.

2.3.1 압

	근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.1	빈혈이 있는 성인 암에서 ESA 요법은 모든 원인으로 인한 사망 위험을 증가시킨다. 이 효과는 혈색소 수치가 10 g/dL 이상인 환자에서 더 큰 것으로 보인다.	VV	VVV	VV	VVV	VVV
근거요약 3.2	비항암화학요법 유발성 빈혈이 있는 성인 암 환자에서 ESA 요법은 모든 원인으로 인한 사망의 위험을 증가시킨다.	VV	VVV	VV	VVV	VVV
근거요약 3.3	항암화학 요법으로 인한 빈혈이 있는 성인 암 환자에서 ESA 요법이 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	VV	VVV	X	VVV	VVV
근거요약 3.4	빈혈이 있는 성인 암에서 ESA 요법은 수혈 빈도와 양을 줄인다.	VV	VV	VV	VVV	VVV
근거요약 3.5	빈혈이 있는 성인 암에서 ESA 요법은 혈전색전증의 위험을 증가시킨다.	VV	VVV	VV	VVV	VV
근거요약 3.6	암이 있는 빈혈 성인에서 ESA 요법은 기능 또는 수행 상태를 개선할 수 있다. 그러나 이 효과의 크기는 미미하다.	V	V	X	VVV	VV
근거요약 3.7	ESA를 투여받는 암이 있는 빈혈이 있는 성인에서 경구 또는 IV 철의 효과가 단기 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	VV	VV	NA	VV	VV
근거요약 3.8	ESA를 투여받는 암 관련 빈혈이 있는 성인에서 IV 철은 적혈구 수혈의 발생률을 감소시킬 수 있다.	VV	VV	V	VV	V
근거요약 3.9	부인과 암이 있는 빈혈 환자에서 항암화학 요법을 받는 경우 IV 철은 적혈구 수혈의 발생률과 양을 감소시킬 수 있다.	V	NA	VV	VVV	V
근거요약 3.10	ESA를 투여받는 항암화학요법으로 유발된 빈혈이 있는 성인에서 혈전색전증 발병률에 대한 IV 철 대 경구용 철분 효과는 불확실하다.	VV	VV	NA	VV	V
근거요약 3.11	ESA를 투여받는 비골수성 악성종양 및 항암 화학요법 유발성 빈혈이 있는 성인에서 IV 철 대 경구용 철분은 기능 또는 수행 상태에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.	V	NA	NA	VV	V
근거요약 3.12	항암화학 요법을 받는 부인과 암 빈혈 환자에서 경구용 철분과 비교한 IV 철이 기능 또는 수행 상태에 미치는 영향은 불확실하다.	V	NA	NA	VVV	V

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

□ 권고 -암

권고 2 수준 A 빈혈이 있는 암 환자에서 ESA의 일상적인 사용은 사망률과 혈전색전증의 위험이 증가하기 때문에 권장되지 않는다.

□ 실제적 고려사항 -암

실행요점 8 암 환자에서 빈혈의 원인은 다인성이다. 적절한 경우 가역적 원인을 식별하고 치료해야 한다.

실행요점 11 ESA를 투여 받는 암빈혈 환자의 경우 철분 상태를 평가하여 보조 철 요법 여부를 평가해야 한다.

□ 권고와 실제적 고려사항에 대한 근거

[적혈구 생성 자극제 - 암]

암 환자에서 빈혈은 염증, 항암화학 요법, 악성 종양에 의한 골수 침윤 또는 혈구 결핍(예: 철 결핍)으로 인해 발생할 수 있다. 혈액 악성 종양이 있는 환자는 잠재적으로 결핍이 있는 적혈구 생성을 갖고 따라서 ESA에 반응하는 능력이 감소한다.

RCT에 대한 체계적인 검토(수준 I)[50,51]는 비혈액학적 악성 종양이 있는 개인에서 ESA의 효과를 평가했다. 이 연구는 암 환자에서 ESA 치료로 인한 사망 위험의 유의미한 증가를 기록했다. 이것은 이후에 발표된 5개의 연구를 포함하는 메타 분석에 의해 확인되었는데, 여기서는 ESA 치료를 받은 혈색소 수치가 더 높은 환자에서 사망 위험이 더 높아지는 경향은 유의하지 않았다.

TONELLI 등의 연구의 메타 분석[50]과 두 개의 RCTs(레벨 II) [52,53] 연구 분석에서 기준선 혈색소 수치가 12 g/dL 이하인 경우 ESA로 치료받은 환자에서 수혈 가능성이 상당히 낮았다. 또한 ESA를 받은 모든 환자의 평균 적혈구 수혈량은 치료를 받지 않은 환자보다 0.8단위 적었다. 기능 또는 성능 상태에 유리한 효과가 있었다. 그러나 Bohlius[54] Tonelli[50] Hoskin[52] 및 Tsuboi[53]에 의해 확인된 연구의 메타 분석 결과는 ESA로 치료받은 암 환자에서 혈전색전증 위험이 증가함을 발견했다.

이러한 분석에 기초하여 특정 암 아형을 가진 환자에 대한 결론을 도출하는 것은 불가능하다. 또한 수혈 전 혈색소 수치가 다른 환자 또는 완화 목적이 아닌 치료 목적으로 치료 중인 환자를 구별하는 것도 불가능하다. ESA로 치료받은 암 환자의 사망률과 혈전색전의 발생률이 증가한다는 점을 고려할 때, 의사 결정은 암 환자에 따라 개별화되어야 한다.

[정맥 내 철분 - 암]

문헌 검토에서는 암이 있는 빈혈 환자에서 철 요법의 사용을 평가한 5건의 RCT 연구에 따르면 모든 연구는 정맥 철분제제와 경구용 철분제제 혹은 비철분제 치료와 비교되었다. 3개의 연구에서 보조적으로 다베포에틴(darbepoetin)을 투여 받은 환자는 같거나 좋은 결과를 보였고 한개의 연구에서 보조적으로 ESA를 투여 받은 환자에서는 좋지 않을 결과를 보였다[55-57].

네개의 RCTs 중, [55-58] 경구 또는 다른 형태의 철 치료를 받은 환자에 비해 IV 철 투여 한 환자 사망률에서 유의한 차이는 발견되지 않았으나 파급력이 낮은 연구였다. 메타분석에서도 유의미한 차이는 발견되지 않았다.

2건의 연구[56,59]에 따르면 IV 철을 투여받지 않은 환자와 비교하여 IV 철로 치료한 환자는 빈혈 발병률이 유의하게 낮았고 적혈구 수혈이 적었다. 두 연구에서 그룹 간에 기능적 상태 (FACT(Functional Assessment of Cancer Therapy) 점수)에는 유의한 차이가 없었다.

혈전색전 발생을 보고한 3건의 연구 중 메타 분석을 포함하여 다베포에틴과 IV 철로 치료한 환자와 다베포에틴과 경구 철분을 병용하거나 철을 투여하지 않은 환자 간에 유의한 차이가 없었다 [55-57].

ESA와 관련된 위험에는 사망률 증가, 정맥 혈전색전증, 종양 진행 및 뇌졸중이 포함된다. 이러한 위험에 대한 인식이 높아짐에 따라 선별된 환자에서 철 요법(단독 또는 저용량의 ESA와 병용)의 역할에 대한 추가 연구가 필요하다. 철 결핍이 있는 ESA 수혜자의 반응을 증가시키기 위해 철 요법이 일반적으로 권장되지만 IV 철의 일상적인 사용을 권장하는 증거는 충분하지 않다. 암과 빈혈이 있는 환자는 ESA를 시작하기 전에 철 결핍에 대해 평가하고 치료해야 한다. 이러한 환자는 치료 과정 동안 주기적으로 재평가되어야 한다. 경구 투여가 불가능하거나 효과가 없을 때 IV 철이 필요할 수 있다.

2.3.2 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD)

	근거요약	근거 일관성	임상적 의미	일반화 적용성
근거요약 3.13	만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 사망률에 대한 10-11 g/dL의 Hb 목표에 대한 ESA 요법의 효과는 ESA 요법이 없는 경우와 비교하여 불확실하다.	VV VVV	NA	VV VVV

환자혈액관리 가이드라인

근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 3.14 투석에 의존하지 않는 만성신부전, 제2형 당뇨병, 악성 질환 병력이 있는 빈혈 환자에서 ESA는 암으로 인한 사망률을 증가시킨다.	VV	NA	VVV	VVV	VVV
근거요약 3.15 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 10~11 g/dL의 Hb 목표에 대한 ESA 요법은 ESA 요법을 하지 않는 경우에 비해 적혈구 수혈 발생률을 감소시킨다.	VV	VV	VVV	VV	VVV
근거요약 3.16 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 ESA 요법으로 13 g/dL 이상의 혈색소 수치를 목표로 하면 뇌졸중 및 기타 혈전색전증 발생률이 증가한다. 낮은 혈색소 수치를 목표로 하는 효과는 불확실하다.	VV	VV	VV	VV	VVV
근거요약 3.17 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 10~11 g/dL의 Hb 목표에 대한 ESA 요법은 심근경색의 발생률에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.	VV	VV	VV	VV	VVV
근거요약 3.18 비당뇨 투석 환자에서 Hb 9.5 g/dL을 목표로 하는 ESA 요법은 치료를 하지 않는 경우와 비교하여 피로를 줄이고 신체 기능을 향상시킬 수 있다.	VV	V	V	VV	VVV
근거요약 3.19 투석에 의존하지 않는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 Hb 목표치를 10~11 g/dL로 하는 ESA 요법은 피로를 감소시킬 수 있지만 신체 기능에는 거의 영향을 미치지 않는다.	VV	V	V	VV	VVV
근거요약 3.20 ESA를 투여받는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 IV 철이 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	V	VV	NA	VV	VV
근거요약 3.21 투석 중이고 ESA를 받고 있는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 철 IV는 빈혈 중재의 필요성을 줄일 수 있다.	X	NA	V	VVV	VV
근거요약 3.22 투석에 의존하지 않는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 IV 철이 적혈구 수혈 요구량에 미치는 영향은 불확실하다.	X	NA	X	VV	VV
근거요약 3.23 투석에 의존하지 않는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 IV 철 요법은 경구 철 요법에 비해 기능 또는 수행 상태를 개선할 수 있다.	VV	VV	X	VV	VV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

□ 권고 -만성 신장 질환

권고 4 수준 B	만성신부전이 있는 빈혈 환자의 경우 개별 환자에 대한 위험과 이점을 고려한 후 적혈구 수혈을 피하기 위해 ESA 요법을 사용할 수 있다.
권고 5 수준 C	만성신부전이 있는 빈혈 환자의 경우 개별 환자에 대한 위험과 이점을 고려한 후 ESA 요법을 사용하여 피로를 완화할 수 있다.
권고 6 수준 B	만성신부전이 있는 빈혈 환자에서 13 g/dL 이상의 Hb 목표에 대한 ESA 요법은 이환율이 증가하기 때문에 권장되지 않는다.
권고 7 수준 B	투석 비의존성 만성신부전, 제2형 당뇨병 및 악성 종양 병력이 있는 빈혈 환자에서 암 관련 사망 위험이 증가하기 때문에 ESA의 일상적인 사용은 권장되지 않는다.

□ 실제적 고려사항 -만성 신장 질환

실행요점 13	ESA 사용은 절대적 또는 기능적 철 결핍이 있는 만성 신부전 환자에게 덜 효과적이다.
실행요점 14	만성신부전이 있는 환자의 ESA 및 철 요법에 대한 포괄적인 정보는 CARI 철 지침을 참조하십시오.

□ 권고와 실제적 고려사항에 대한 근거

[적혈구 생성 자극제 - 만성 신장 질환]

문헌 검토에서는 CKD가 있는 빈혈 환자에 대한 ESA 사용에 대한 4가지 체계적인 검토(수준 I)를 확인했다[60-63].

ESA로 치료받은 만성신부전 환자에서 심혈관 사망률이 현저히 낮았지만 전체 사망률은 아닌 것으로 확인되었다[61,64,65]. 악성 병력이 있는 ESA 치료 만성신부전 환자의 사망률 증가가 보고되었다[66]. 또한, 만성신부전이 있는 당뇨병 환자에서 심근경색, 뇌졸중 및 기타 혈전 색전증의 유의한 증가가 발견되었다[67].

투석 비의존성 만성신부전[68] 환자와 혈액 투석 환자[69]에서 적혈구 수혈의 발생률은 ESA로 감소하고 투석 환자의 삶의 질은 ESA로 향상된다[70,71]. 당뇨병이 있는 투석 비의존성 만성신부전 환자는 FACT 피로 검사에서 점수가 향상되었지만 ESA를 받은 사람들의 에너지 및 기능 점수 및 심부전 중증도에는 유의한 차이가 없었다[66,67,72].

이러한 결과는 ESA가 투석에 의존하지 않는 만성신부전 환자와 투석 환자에서 적혈구 수혈의 발생률을 줄이는 데 사용될 수 있음을 시사한다. ESA 사용은 또한 당뇨병이 있는 투석 및 투석에

의존하지 않는 만성신부전 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 그러나 일부 환자에서 심근경색, 뇌졸중 및 기타 혈전색전증의 위험이 증가한다는 점을 고려하여 이 집단에서는 ESA를 주의해서 사용해야 한다. 미국 식품의약국(FDA)은 목표 혈색소 수치가 > 11 g/dL인 환자의 위험 증가를 강조했다. 만성신부전 환자에서 ESA 치료에 대한 적절한 표적 혈색소 수치는 정의되지 않았지만 Hb > 10 g/dL인 환자에서는 주의가 권장된다.

[정맥 철공급 - 만성 신장 질환]

문헌 검토에서는 만성신부전이 있는 빈혈 환자에 대한 IV 철 사용에 대한 1건의 체계적인 검토(수준 I)[73] 및 5건의 RCT(수준 II)를 확인했다.

체계적인 검토[73]는 만성신부전이 있는 빈혈 환자(3기에서 5기)에서 IV와 경구 철의 사용을 비교했다. 이 검토에는 투석에 의존하지 않는 만성신부전 및 투석 환자를 대상으로 ESA 치료 유무에 관계없이 철 요법을 평가한 연구가 포함되었다.

2건의 RCT가 사망을 결과로 보고했지만 메타 분석후 유의미한 차이를 발견하지 못했다[74,75]. 수혈 발생률을 보고한 연구는 없다. 2건의 RCT에서 빈혈 중재(예: ESA 용량 증가, 비프로토콜 IV 철 또는 적혈구 수혈 시작)가 필요한 환자의 비율이 보고되었다[76,77]. 이 RCT 중 하나는 IV 철(경구 철과 비교)을 사용한 빈혈 중재의 필요성에서 유의미한 차이를 발견하지 못했다[76]. 그러나 다른 RCT에서는 철분 투여가 없는 경우와 비교하여 IV 철에서 유의한 차이를 발견했다[78]. 빈혈 중재가 필요한 환자에 대한 두 연구의 데이터에 대한 메타 분석은 IV 철로 치료한 만성신부전 환자의 사망률, 또는 경구 또는 철 요법을 받지 않은 환자의 사망률에 유의미한 차이를 보이지 않았다[75,77,78].

포함된 연구 중 어느 것도 혈전색전의 발생률을 보고하지 않았다.

포함된 RCT[75,79]중 2개는 기능 또는 성능 상태에 대해 보고되었다. 이 연구 중 하나는[79] 이러한 지표의 개선을 보였다. IV 철로 치료한 환자는 경구용 철분으로 치료받은 환자보다 삶의 질에 대한 두 가지 측정(신장 질환 삶의 질 설문지에 대한 만성신부전의 증상 및 영향: KDQoL)에서 훨씬 더 큰 개선을 경험했다.

2.3.3 골수형성이상증후군

근거요약	근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성					
근거요약 3.24 빈혈이 있는 골수형성이상증후군에서 ESA 요법은 효과가 증명되었다.	ESA	X	VV	X	VV	V

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

[적혈구생성자극제 - 골수형성이상증후군]

이 검토에서는 골수형성이상증후군(MDS) 환자에서 ESA 사용을 평가한 3건의 RCT(레벨 II)[80-82]을 확인했다.

MDS는 비정상적인 조혈 세포에 의한 다양한 정도의 적혈구 생성 이상 및 골수 침윤을 특징으로 하는 질환이다. 고리형 철모세포를 동반한 불응성 빈혈(RARS) 환자의 사망률에 유리한 영향을 미치는 RCT(수준 II) 증거가 있지만 ESA로 치료한 다른 MDS 그룹에서는 영향이 없었다[80].

내인성 적혈구형성인자(erythropoietin, EPO) 수준이 < 500 mU/ml인 경우 ESA를 과립구/대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF) 요법에 추가했을 때 MDS 환자에서 더 적은 수의 적혈구 수혈이 필요했다[81]. 뇌졸중을 포함한 혈전색전 합병증의 발생률에는 유의한 차이가 없었다. 4개월에 적혈구계 반응이 나타난 환자들은 신체적, 정서적, 기능적 웰빙, 피로 및 전반적인 삶의 질이 개선된 것으로 나타났다[80].

2.4 혈액 성분이 결과에 미치는 영향

핵심질문4

내과 환자에서 혈소판 수혈이 환자의 예후에 미치는 영향은 무엇입니까?

시술 및 비 시술 환경 모두에서 지혈을 개선하기 위해 혈소판 농축액을 사용하는 이점에 대해 논란이 있다. 이 질문의 목적은 혈소판을 사용하는 것이 사망률, 출혈 사건 및 수혈 관련 부작용에 미치는 영향을 결정하는 것이었다.

2.4.1 혈소판 수혈

근거요약		근거 일관성 임상적 의미 일반화 적용성				
근거요약 4.1	항암화학요법을 받는 혈액암 환자에서 예방적 혈소판 수혈이 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	X	VV	V	VV	V
근거요약 4.2	항암화학요법을 받는 혈액암 환자에서 예방적 혈소판 수혈이 출혈 사건에 미치는 영향은 불확실하다.	X	VV	NA	V	V
근거요약 4.3	혈소판 수혈은 경증에서 심각한 수혈 관련 부작용과 관련이 있다.	X	VV	VV	VV	V
근거요약 4.4	입원한 암 환자의 광범위한 집단에서 혈소판 수혈은 사망률 증가와 관련이 있을 수 있지만 인과 관계는 확립되지 않았다. 요법은 수혈 빈도와 양을 줄인다.	X	NA	VV	VV	VV
근거요약 4.5	입원한 암 환자의 광범위한 모집단에서 혈소판 수혈은 혈전색전증의 위험 증가와 관련될 수 있지만 인과 관계는 확립되지 않았다.	X	NA	V	VV	VV
근거요약 4.6	항암화학요법 및 예방적 혈소판 수혈을 받는 환자에서 혈소판 용량이 사망률에 미치는 영향은 불확실하다.	VV	NA	NA	VVV	VV
근거요약 4.7	항암화학요법 및 예방적 혈소판 수혈을 받는 환자에서 혈소판 용량은 경증 이상(WHO 등급 2 이상)으로 정의된 출혈 사건에 영향을 미치지 않는다.	VV	VV	X	VVV	VV
근거요약 4.8	항암화학요법 및 예방적 혈소판 수혈을 받는 환자에서 혈소판 용량은 수혈 관련 이상반응의 발생률에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.	VV	V	V	VVV	VVV

VVV= A; VV= B; V= C; X= D; NA= not applicable

□ 실제적 고려사항 - 농축혈소판

실행요점 16	혈소판 수혈은 혈소판 감소증 또는 혈소판 기능 결함이 있는 환자의 출혈 예방 및 치료를 위해 투여될 수 있다. 혈소판 수혈은 혈소판 감소증의 모든 원인에 적용되는 것은 아니며 특정 조건(예: TTP(혈전혈소판감소자색반병) 및 HIT(헤파린유도혈소판감소증)에서는 금기일 수 있다. 따라서 혈소판감소증의 원인을 규명하고 전문가의 의견을 구해야 한다.
실행요점 17	만성 혈소판 생성 부전(예: 골수형성이상증후군 또는 재생불량빈혈)이 있는 환자의 경우 특정 수혈 역치가 적절하지 않을 수 있다. 장기간의 예방적 혈소판 수혈은 합병증(예: 동종면역 및 혈소판 불응성)의 위험 때문에 피하는 것이 좋다. 출혈 치료를 위해 치료적 혈소판 수혈을 고려할 수 있다.

□ 실제적 고려사항에 대한 근거

혈소판 수혈은 혈소판 감소증 또는 심각한 혈소판 기능 장애가 있는 환자의 출혈 예방 및 치료에 사용되는 치료적 중재이다. 이 체계적인 검토의 초점은 먼저 예방 및 치료 수혈 전략을 비교한 다음 다른 혈소판 수혈 용량을 비교하는 것이었다.

□ 예방 및 치료 수혈 전략

혈소판 감소증은 항암화학 요법이나 줄기 세포 이식으로 인한 것이 가장 흔했다. 한 가지 추가 연구는 입원한 암 환자의 광범위한 모집단에서 수혈과 정맥 혈전색전증, 동맥 혈전색전증 및 사망률 사이의 연관성에 대한 다변량 분석이었다[46].

코호트 연구(레벨 III-2)에 의하면 입원 암 환자의[46] 혈소판 수혈은 독립적으로 병원 내 사망률, 정맥 및 동맥 혈전 색전증과 연관이 있었다.

2건의 연구에서 혈소판 수혈과 출혈 사건의 발생률이 보고되었다. 1 건의 RCT(레벨 II)[83] 에서는 연구 부문 간에 유의한 차이가 없다고 보고했으며, 1건의 코호트 연구(레벨 IV)[84] 에서는 2등급 출혈의 경우 58.0 %, 3~4등급 출혈의 경우 5.1 %의 발생률을 발견했다.

4개의 코호트 연구에서 혈소판 수혈을 받은 환자에서 수혈 관련 부작용의 발생률이 보고되었다 [84-87]. 부작용의 발생률은 연구 사이에 광범위했다. 그러나 이러한 불일치는 연구 모집단의 차이와 수혈된 혈소판 제품 유형의 차이로 설명될 수 있다.

□ 혈소판 수혈 용량

5건의 RCT(레벨 II)에서 화학요법을 받는 혈액암 환자의 혈소판 용량을 평가했다[88-92]. 혈소판 감소증의 정의와 평가된 용량 범위는 연구 간에 광범위하게 다양했다. 사망률은 한 연구에서만 보고되었다[74]. 이 연구에서는 평가된 혈소판 용량 간에 유의한 차이가 없음을 발견했다.

4건의 연구에서 출혈 사건의 발생률이 보고되었다. Slichter 등[88] 및 Heddle 등[89]은 제시된 용량 비교에서 연구 부문 간에 유의미한 차이가 없음을 발견했다. Timmouth 등은 5개의 혈소판 단위보다 3개의 혈소판 단위를 투여 받은 환자에서 경미한 출혈을 경험할 위험이 더 높다는 것을 발견했지만 주요 출혈의 발생률에 대해 다른 혈소판 용량 간에는 유의한 차이가 없었다[90].

수혈과 관련된 중대한 이상반응의 발생률을 보고한 두 연구에서 연구군 간에 유의한 차이는 없었다 [84,88]. 그러나 심각한 유해 사례의 전체 비율은 두 연구 모두에서 상대적으로 높았다.

2.5 만성 수혈 환자의 적혈구 수혈

핵심질문5

만성 수혈 환자에서 부작용을 피하기 위해 환자가 수혈해야 하는 혈색소 수치 역치는 얼마입니까?

만성적혈구수혈이 필요한 환자는 혈액 사용량의 상당 부분을 차지한다. 여기에는 주요 β 지중해빈혈, 겸상적혈구병 및 골수형성이상증후군 환자가 포함된다. 따라서 이러한 환자에서 적혈구를 적절하게 사용하는 것은 환자 복지와 희소하고 귀중한 자원을 적절하게 사용하는 데 매우 중요하다.

적혈구의 만성적인 저생산은 특정 수준에서 혈색소 수치를 유지하기 위해 일반적으로 정기적인 수혈이 필요함을 의미한다. 혈색소 수치 > 7 g/dL로 유지하는 것이 생리학적 원리에 기초하여 적절할 가능성이 있다. 이 환자들은 일반적으로 외래 환자로 관리된다. 따라서 실제적인 이유로 각 단위 후에 반응을 평가하기 보다는 미리 정해진 수의 적혈구 단위(정의된 혈색소 수치를 달성하기 위한 것)가 처방되는 경우가 많다. 또한 이러한 환자는 수혈 간격을 최대화하기 위해 생리학적으로 필요한 것보다 더 높은 수준의 혈색소 수치를 의도적으로 수혈할 수 있다. 이러한 의사 결정은 역사적 관행에 기초한 것으로 보인다. 이러한 환자에서 수혈을 시작하는 유발 요인은 골수 기능 장애가 없는 빈혈 환자에 대한 유발 요인과 다르다.

질환의 만성적 특성으로 인해 만성 빈혈 환자는 장기간에 걸쳐 여러 차례 수혈을 받을 수 있다. 따라서 수혈과 관련된 일반적인 위험 외에도 환자는 인간 백혈구 항원(HLA) 및 적혈구 동종면역, 철분 과부하와 같은 합병증의 위험이 있다. 후자의 경우 킬레이트화 요법의 사용을 고려해야 한다.

2.5.1 골수형성이상증후군(myelodysplasia, MDS)

근거요약	근거	일관성	임상적 의미	일반화	적용성
근거요약 5.1 골수형성이상증후군환자에서 사망률, 수혈 발생률, 수혈량, 혈전색전증 및 기능 또는 수행 상태에 대한 수혈 전 Hb 역치의 영향을 보고한 연구는 발견되지 않았다.	NA	NA	NA	NA	NA

□ 실제적 고려사항 - 골수형성이상증후군

실행요점 13 만성적으로 수혈이 필요한 골수형성이상증후군 환자에서 특정 Hb 역치에 대한 증거는 없다. 적절한 유발 요인과 수혈 빈도에 대한 결정은 빈혈 관련 증상, 기능 또는 수행 상태, 이전 수혈에 대한 환자의 반응을 고려하여 개별화되어야 한다.

□ 실제적 고려사항에 대한 근거

MDS는 골수 계열의 비효율적인 생성(이형성증)을 수반하는 골수 줄기 세포 장애를 나타낸다. MDS 환자는 진행성 골수 부전으로 인해 하나 이상의 혈구감소증이 발생한다. MDS는 급성 백혈병으로 진행될 수 있지만 상당한 비율의 이환율과 사망률은 혈구감소증과 관련이 있다. MDS는 주로 고령 환자에서 발생한다.

빈혈은 MDS에서 흔히 발생하며 전통적으로 적혈구 수혈을 받았다. 적혈구 수혈의 주요 목표는 심혈관 및 뇌혈관 손상과 같은 합병증을 예방하거나 치료하는 것이다. 또한 권태감 및 피로의 심각한 증상이 있는 MDS 환자의 삶의 질을 개선하는 데 사용된다. 그러나 이러한 증상은 빈혈과 관련되거나 관련되지 않을 수 있으므로 수혈에 대한 임상 반응의 평가가 중요하다.

체계적인 검토는 부작용을 피하기 위해 어떤 혈색소 수치 역치 수혈을 해야 하는지 결정하기 위해 MDS 환자에 대한 연구를 식별하는 것을 목표로 했다. 여기에는 이환율, 사망률, 기능 또는 수행 상태 저하가 포함된다. 수혈 전 혈색소 수치와 사망률, 기능 또는 성능 상태, 동맥 혈전색전증 또는 적혈구 수혈 발생률 또는 양 사이의 연관성을 평가한 연구는 확인되지 않았다. MDS 환자에서 혈색소 수치와 결과를 평가한 18개의 코호트 연구가 확인되었다. 그러나 수혈 전 혈색소 수치와

환자혈액관리 가이드라인

관련된 분석은 제공되지 않았다. 오히려, 그들은 주로 진단 시 혈색소 수치의 영향을 평가하는 것을 목표로 했다. 대부분의 연구는 진단 시 혈색소 수치가 생존의 중요한 예측인자임을 발견했다[93]. 따라서 MDS 및 만성 빈혈이 있는 환자의 수혈에 대한 혈색소 수치 역치에 대해 안내할 증거는 없다. 이 인구 집단에서 수혈의 이점을 평가하기 위해서는 추가 연구가 필요하다. 수혈의 필요성과 빈도에 대한 결정은 기능 또는 수행 상태와 혈색소 수치를 고려하여 각 환자의 위험-이득 평가를 필요로 한다.

3 배경질문

3.1 악성종양환자에서 혈색소 수치를 높이기 위한 중재

핵심질문

방사선 치료를 받는 악성종양(고형 종양)환자의 경우 방사선치료 중 혈색소 수치를 높이기 위한 중재(수혈 혹은 ESA)가 환자의 예후(예: response rate, tumour recurrence 혹은 tumour-free survival)에 영향을 주는가?

3.1.1 종양 저산소증: 병태생리 및 효과

이질적으로 분포된 저산소 영역($pO_2 < 2.5$ mmHg)은 유방, 자궁, 자궁경부, 두경부, 직장암, 연조직 육종 및 악성 흑색종과 같은 국소 진행성 고형 종양의 최대 60 %에서 볼 수 있다[94]. 저산소 영역의 높은 발생률은 공격적인 종양 행동 및 전이 성향과 상관관계가 있다.

저산소증은 혈관 신생, 포도당 수송, pH 조절 및 적혈구 생성과 관련된 신호 전달 경로에 영향을 미친다[95]. 따라서 종양은 비정상적인 혈관 구조의 발달로 인해 저산소 상태가 된다. 전사 인자의 저산소증 유발 인자(HIF) 계열은 산소 항상성에 대한 세포 반응에서 중요하다. 인간 암에서 HIF-1의 과발현은 불량한 예후 및 증가된 종양 공격성과 상관관계가 있다[96-98]. 지속적인 종양 저산소증은 세포주에서 방사선 및 많은 화학요법에 대한 반응을 변경하지만 이 효과는 미세 환경 pH 및 포도당 고갈에도 의존한다.

빈혈은 고형 종양 환자에서 흔하며 종양의 악성 종양 및 치료와 관련이 있다. 다양한 고형 종양에서 낮은 혈색소 수치와 방사선 요법과 화학 요법의 나쁜 결과 사이의 연관성이 관찰되었다[99,100]. 빈혈에서 감소된 혈액 산소 운반 능력은 조직 저산소증의 주요 원인일 수 있다. 비정상적인 종양 혈관 구조가 조직 관류를 증가시켜 빈혈을 보상할 수 없기 때문이다.

4 참고문헌

1. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, von Haehling S, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1331–9.
2. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1289–96.
3. Keough–Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, Cox JL, Rose CL, Thompson KJ, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):845–55.
4. Ogiso M, Yamaguchi J, Otsuki H, Arashi H, Sekiguchi H, Ogawa H, et al. Association between anemia and mortality in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention and contemporary lipid-lowering therapy. *Heart Vessels.* 2021;36(11):1626–34.
5. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;111(16):2042–9.
6. Bassand J-P, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *European heart journal.* 2010;31(1):50–8.
7. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Clark LT, Eng C, Marmur JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology.* 2006;98(5):580–4.
8. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2009;104(4):486–91.
9. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165(2):143–53 e5.
10. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, Von Haehling S, et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *European heart journal.* 2009;30(11):1331–9.
11. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005;112(8):1121–7.

12. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, Davis M, Lainchbury JG, Frampton C, et al. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clinica chimica acta*. 2007;381(2):145-50.
13. Ceresa M, Capomolla S, Pinna G, Aiolfi E, La Rovere MT, Febo O, et al. Anemia in chronic heart failure patients: comparison between invasive and non-invasive prognostic markers. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2005;64(2).
14. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003;92(5):625-8.
15. Adams Jr KF, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *American heart journal*. 2009;158(6):965-71.
16. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, De Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(1):203-11.
17. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*. 2006;107(3):489-96.
18. Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(11):3361-7.
19. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou S-S, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(17):2766.
20. Köhne C-H, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):308-17.
21. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer: pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2006;107(4):781-92.
22. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve C, Beex LV, Van Der Wall E, et al. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8296-304.

23. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26(1):96-104.
24. Xia L, Hu G, Guzzo TJ. Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Surgery for Renal Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2017;37(6):3175-81.
25. Wisløff F, Gulbrandsen N, Hjorth M, Lenhoff S, Fayers P. Quality of life may be affected more by disease parameters and response to therapy than by haemoglobin changes. *European journal of haematology*. 2005;75(4):293-8.
26. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2006;47(1):24-36.
27. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney international*. 2003;64(2):610-5.
28. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American heart journal*. 2006;151(2):492-500.
29. Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin: management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: anemia and bone disease. *Kidney International*. 2003;64:S6-S11.
30. Fort J, Cuevas X, García F, Pérez-García R, Lladós F, Lozano J, et al. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(8):2702-10.
31. Leeder SR, Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Smith W, Wang JJ. Low hemoglobin, chronic kidney disease, and risk for coronary heart disease-related death: The Blue Mountains Eye Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(1):279-84.
32. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes-A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol*. 2020;2020:7692376.
33. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(1):33-8.

34. Plantinga LC, Fink NE, Jaar BG, Huang I-C, Wu AW, Meyer KB, et al. Relation between level or change of hemoglobin and generic and disease-specific quality of life measures in hemodialysis. *Quality of Life Research*. 2007;16(5):755-65.
35. Türk S, Guney I, Altintepe L, Tonbul Z, Yildiz A, Yeksan M. Quality of life in male hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*. 2004;96(1):c21-c7.
36. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *American journal of kidney diseases*. 2005;45(4):658-66.
37. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT, et al. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. *American journal of kidney diseases*. 1997;29(4):584-92.
38. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NMA, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2008;155(6):1047-53.
39. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama*. 2004;292(13):1555-62.
40. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(17):1230-6.
41. Putot A, Zeller M, Perrin S, Beer JC, Ravisy J, Guenancia C, et al. Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction: Data from the RICO Survey. *Am J Med*. 2018;131(4):422-9 e4.
42. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;155(6):1047-53.
43. Shishehbor MH, Madhwal S, Rajagopal V, Hsu A, Kelly P, Gurm HS, et al. Impact of blood transfusion on short-and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(1):46-53.
44. Garty M, Cohen E, Zuchenko A, Behar S, Boyko V, Iakobishvili Z, et al. Blood transfusion for acute decompensated heart failure—friend or foe? *American heart journal*. 2009;158(4):653-8.
45. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133-44.
46. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of internal medicine*. 2008;168(21):2377-81.

47. Pasricha SRS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Medical Journal of Australia*. 2010;193(9):525–32.
48. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–78.
49. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, Bachiasvili K, Brown A, Cool R, et al. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(1):12–22.
50. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *Cmaj*. 2009;180(11):E62–E71.
51. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.
52. Hoskin PJ, Robinson M, Slevin N, Morgan D, Harrington K, Gaffney C. Effect of epoetin alfa on survival and cancer treatment-related anemia and fatigue in patients receiving radical radiotherapy with curative intent for head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5751–6.
53. Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009;39(3):163–8.
54. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(10):708–14.
55. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, Averyanova S, Ciuleanu TE, Shao J, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 μg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *American journal of hematology*. 2010;85(9):655–63.
56. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1611–8.
57. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1619–25.

58. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007;21(4):627-32.
59. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):522-5.
60. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *American journal of kidney diseases*. 2010;55(3):519-34.
61. Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia of chronic kidney disease: systematic review and economic evaluation. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2008.
62. Cody JD, Daly C, Campbell MK, Donaldson C, Grant A, Khan I, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(4).
63. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(3):535-48.
64. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):519-34.
65. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA, Chertow GM, Cooper ME, Eckardt KU, et al. Treatment of Anemia With Darbepoetin Prior to Dialysis Initiation and Clinical Outcomes: Analyses From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):309-15.
66. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin- α beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(3):784-93.
67. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(21):2019-32.

68. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):535-48.
69. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD003266.
70. Group CES. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ: British Medical Journal.* 1990:573-8.
71. Keown PA, Churchill DN, POULIN-COSTELLO M, Lei L, Gantotti S, Agodoa I, et al. Dialysis patients treated with Epoetin alfa show improved anemia symptoms: A new analysis of the Canadian Erythropoietin Study Group trial. *Hemodialysis International.* 2010;14(2):168-73.
72. Cianciaruso B, Ravani P, Barrett BJ, Levin A. Italian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Journal of nephrology.* 2008;21(6):861-70.
73. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008;52(5):897-906.
74. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(2):386-93.
75. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(5):967-74.
76. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney international.* 2005;68(6):2846-56.
77. Singh H, Reed J, Noble S, Cangiano JL, Van Wyck DB. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;1(3):475-82.
78. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-84.

79. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2006;26(5):445-54.
80. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(12):2393-400.
81. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(4):1175-9.
82. syndromes ItCoStGrrriMyS. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1998;103(4):1070-4.
83. Higby D, Cohen E, Holland J, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion*. 1974;14(5):440-6.
84. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood*. 2004;104(5):1534-41.
85. Heim D, Passweg J, Gregor M, Buser A, Theocharides A, Arber C, et al. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. *Transfusion*. 2008;48(4):681-7.
86. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion*. 2008;48(6):1061-71.
87. Group TtRAtPS. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(26):1861-70.
88. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(7):600-13.
89. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard-and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(7):1564-73.

90. Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, et al. Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion*. 2004;44(12):1711–9.
91. Goodnough LT, Kuter DJ, McCullough J, Slichter SJ, DiPersio J, Romo J, et al. Prophylactic platelet transfusions from healthy apheresis platelet donors undergoing treatment with thrombopoietin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(5):1346–51.
92. Sensebé L, Giraudeau B, Bardiaux L, Deconinck E, Schmidt A, Bidet M-L, et al. The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, randomized, open, blinded end point (PROBE) study. *Blood*. 2005;105(2):862–4.
93. Jansen A, Essink-Bot ML, Beckers E, Hop W, Schipperus M, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2003;121(2):270–4.
94. Vaupel P, Thews O, Hoekel M. Treatment resistance of solid tumors. *Medical oncology*. 2001;18(4):243–59.
95. Silva P, Homer JJ, Slevin NJ, Musgrove B, Sloan P, Price P, et al. Clinical and biological factors affecting response to radiotherapy in patients with head and neck cancer: a review. *Clinical Otolaryngology*. 2007;32(5):337–45.
96. Aebersold DM, Burri P, Beer KT, Laissue J, Djonov V, Greiner RH, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α : a novel predictive and prognostic parameter in the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Cancer research*. 2001;61(7):2911–6.
97. Luo D, Ren H, Zhang W, Xian H, Lian K, Liu H. Clinicopathological and prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 α in patients with bone tumor: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):56.
98. Zhao Z, Mu H, Li Y, Liu Y, Zou J, Zhu Y. Clinicopathological and prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 α in breast cancer: a meta-analysis including 5177 patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(10):1892–906.
99. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116(7):11–26.
100. Van Belle SJ-P, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;47(1):1–11.



소아청소년과

1. 적혈구
2. 혈소판

권고 사항과 실행 요점에 대한 개요

수혈은 급성 실혈 및 혈구의 감소와 같은 다양한 의학적 상태를 치료할 수 있는 방법이다. 대부분의 혈액 성분은 합성으로 제조할 수 없기 때문에 제한적으로 사용되어야 한다. 수혈의 적응증은 관행적으로 사용해 오던 것이 수십년 동안에 걸쳐 과학적 원칙에 근거한 사용으로 발전해왔다. 특히 성인에서 시행되었던 의료진에 판단에 따라 자유롭게 수혈한 그룹과 제한적 수혈 그룹으로 나누어서 비교하였던 무작위 대조 연구들은 수혈에 대한 인식을 바꾸는 결과를 가져왔다. 이러한 연구들을 바탕으로 수혈 가이드라인이 만들어지게 되었으며, 이는 환자 혈액 관리(patient blood management, PBM)를 통해 수혈 가이드라인의 준수 및 수혈 전 위험성과 이점에 대해서 평가를 하도록 하였다.

소아는 생리학적으로 성인과 뚜렷이 구별된다. 정상 혈액량과 적혈구량은 태어났을 때부터 청소년기까지 나이와 체중에 따라 상이하며 성인과도 차이가 있다. 대사율과 기준 산소 요구량은 성인보다 클 수 있다. 하지만 빈혈 증상 이외에 심폐질환 등의 다른 문제가 없는 건강한 소아 환자들은 성인과 비교하여 심각한 빈혈 상태에서 더 잘 버티고 더 낮은 혈색소 수혈기준에도 견딜 수 있는데 특히 빈혈이 천천히 진행될 때 더욱 그럴 수 있다. 따라서 소아에서는 연령에 적합한 증거 기반의 PBM 임상 전략, 정책 및 절차가 마련되어야 한다. 하지만 소아에서는 성인에 비해 근거에 기반한 연구들이 부족하여 현재로서는 주로 전문가의 의견에 근거한 가이드라인을 따르고 있다.

1 적혈구

1.1 빈혈의 정의

빈혈은 혈색소량이나 적혈구 수, 또는 두 가지 모두가 정상치보다 떨어져 있는 상태를 말한다. 생후 1년 동안은 적혈구 수가 정상적으로 변동이 심하므로, 빈혈의 진단에는 이 점을 항상 고려해야 한다. 소아 빈혈의 진단 기준은 [표 10]과 같다.

[표 10] 소아 빈혈의 진단 기준(정상 하한치)

나이	혈색소(g/dL)	적혈구 용적(%)
제대혈	13.5	42
1~3일(모세혈관)	14.5	45
1~2주	13.5	40
1개월	10.0	31
3~6개월	9.5	29
6개월~2년	10.5	33
2~6년	11.5	34
6~12년	11.5	35
12~18년		
남	13.0	37
여	12.0	36

1.2 적혈구 수혈 가이드라인

1. 소아 및 청소년

- 순환 혈액량 25 % 이상의 급성 출혈 시 안정 상태 유지
- 수술 전후 혈색소 7 g/dL 이상 유지
- 중증 심폐 질환 시 혈색소 12 g/dL 이상 유지
- 증상을 보이는 만성 빈혈에서 혈색소 7 g/dL 이상 유지
- 골수 부전에서 혈색소 7 g/dL 이상 유지

2. 4개월 이하의 영아

- 중증 폐질환에서 혈색소 12 g/dL 이상 유지
- 체외막 산소 공급 중에는 혈색소 12 g/dL 이상 유지
- 중증도 폐질환에서 혈색소 10 g/dL 이상 유지
- 중증 심질환에서 혈색소 12 g/dL 이상 유지
- 큰 수술 전과 수술 중에 혈색소 10 g/dL 이상 유지
- 큰 수술 후에 혈색소 7 g/dL 이상 유지
- 증상을 보이는 빈혈에서 혈색소 7 g/dL 이상 유지

3. 수혈의 양을 최소화하기 위해 수혈 후 혈색소 수치의 목표는 이전 결과에 비해 최대 2 g/dL 증가로 권고한다.

4. 적혈구 수혈량은 일반적으로 10~15 mL/kg이나 임상 상태에 따라 증감하여 3~4시간에 걸쳐 수혈한다(단, 시간당 5 mL/kg를 넘기지 않는다).

적혈구 수혈은 혈색소 수치를 증가시키고 적절한 산소 운반 능력과 조직 관류를 회복시키기 위한 목적으로 급성 실혈 및 빈혈의 치료에 사용된다. 적혈구 수혈 여부는 혈색소/헤마토크릿 수치, 다른 혈액검사 소견, 빈혈의 증상 여부, 환자의 나이 및 기저 질환 상태를 종합적으로 고려해야 한다. 일반적으로는 총 혈액량의 15~20 %를 초과하는 급성 실혈 환자에서 적혈구 수혈이 권고되지만 최종적인 판단은 환자의 특성을 확인하여 결정해야 한다. 적혈구 수혈은 치료적 이점과 더불어 수혈에 따른 위험성, 예를 들어 급성 및 지연성 수혈 반응, 동종 면역, 고칼륨혈증, 저체온증, 동종 혈액 노출 등을 함께 고려하여야만 한다. 따라서 의학적으로 적절한 경우 수혈 외에 철분 보충 및 다른 혈액 보전 전략을 먼저 고려해야 한다.

한 소아중환자 연구(Transfusion Requirements in the Pediatric Intensive Care Unit study, TRIPICU)에서는 소아중환자실에 입원한 혈액학적으로 안정된 중증 소아들을 대상으로 제한적 수혈(수혈 기준 7 g/dL) 대 자율적 수혈(수혈 기준 9.5 g/dL) 그룹으로 나누어 다기관기능장애 증후군(multiorgan dysfunction syndrome), 28일 사망률, 입원 기간, 패혈증, 수혈 반응 및 감염률 등을 비교하였을 때 두 그룹 간에 차이가 없었다고 보고하였다.

최근 여러 수혈가이드라인들이 발표되었으며 가장 최근에 발표된 AABB(American Association of Blood Banks)에서는 적혈구 수혈 기준을 혈액학적으로 안정된 환자는 7 g/dL, 심혈관계 질환을 가지고 있거나 심장 혹은 정형외과적 수술을 받은 경우에는 8 g/dL로 제시하였다. BCSH(The British Committee for Standards in Haematology)에서는 적혈구 수혈 기준을

안정된 환자의 경우 7 g/dL, 소아중환자실에 입원한 비청색증 환자, 소아혈액종양 환자 및 수술 전후에서는 7~8 g/dL를 기준으로 제시하였다. 또한 수혈의 양을 최소화하기 위해 수혈 후 혈색소 수치의 목표는 이전 결과에 비해 최대 2 g/dL 증가로 권고하였다. 마지막으로 TAXI(Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative)에서는 근거 중심 및 전문가 의견을 바탕으로 수혈가이드라인을 제정하였다. TAXI는 혈액학적으로 안정된 중증 환자에서는 수혈 기준을 5~7 g/dL로 제시하였으며, 급성 뇌손상 환자 7~10 g/dL, 소아혈액종양 환자 7~8 g/dL, 심장질환자 9 g/dL로 적혈구 수혈 기준으로 할 것을 권고하였다. 또한 수혈 후 목표 혈색소 수치를 나이에 따른 정상치 아닌 7~9.5 g/dL로 할 것을 권고하였다.

1.3 적혈구 수혈을 줄이기 위한 노력

1.3.1 태반 수혈(placental transfusion)

조산아에서 태줄 절단을 30초에서 3분 정도 늦게 하는 태줄 결찰 지연(delayed cord clamping)을 하게 되면 상당한 양의 태반 내 혈액이 아기에게 이동할 수 있어 수혈의 양과 횟수 및 뇌실내 출혈의 발생률을 줄일 수 있다. 하지만 28주 미만의 초극소 미숙아나 출생 시 소생술이 필요한 신생아에게서는 태줄 결찰 지연의 효과가 불분명하다. 만삭아는 철결핍의 위험성을 줄이기 위해 적어도 출생 후 1분 후 태줄 결찰 지연을 하도록 한다. 미숙아와 마찬가지로 태줄 결찰 지연은 출생 시 소생술이 필요하지 않은 만삭아에게 적용되어야 한다.

1.3.2 수술 시 고려해야 할 상황

수술 시 상당한 양의 출혈이 예상되는 신생아 및 소아청소년은 적혈구 수혈을 최소화하기 위하여 수술 전 빈혈 및 철결핍을 교정해야 한다. 따라서 수술이 예정된 환자들은 가능한 빨리 헤모글로빈과 철분 상태를 측정하도록 한다. 만일 철결핍이 있다면 철분의 공급과 함께 철분이 충분한 식사를 할 수 있도록 교육해야 한다.

철분의 공급은 경구 철제 요법과 비경구적 철분 치료가 있다. 소아청소년에서는 주로 ferrous salt 제제가 효과적으로 사용될 수 있으며 또한 매우 경제적이다. 용량은 원소 철(element iron)로 계산하며, 식사 사이에 3~6 mg/kg/일(하루 최대 용량 200mg)을 1~2회 분복한다. 음식물과

환자혈액관리 가이드라인

같이 섭취하면 철분 흡수에 방해가 된다. 혈색소치의 상승은 치료 시작 4일째부터 매일 0.1~0.4 g/dL씩 오르기 시작하고, 치료 시작 후 1~3개월에 저장철이 채워진다.

비경구적 철분 치료는 경구용 철을 복용할 수 없거나, 흡수할 수 없는 경우, 경구 복용을 준수하지 않을 때, 위장관 흡수가 방해받을 때(소화 궤양, 크론병 및 궤양 장염), 계획수술까지 4~6주 이상의 여유가 없는 경우 고려될 수 있다. 소아청소년에서 정맥용 철분제는 low-molecular-weight iron dextran, parenteral iron sucrose, ferric carboxymaltose, and ferric gluconate complex 등을 사용할 수 있다. 각 정맥철분제마다 사용 용량 및 주입 속도가 각기 다르므로 사용법을 숙지해야 하며 주입 초기에 흉통, 천명, 혈압 강화 또는 전신 증상 등의 부작용이 나타나면 즉시 중단해야 한다. 35 kg 이하의 소아에서는 아래와 같은 Ganzoni formula를 이용하여 전신 철결핍의 양을 계산하여 철분제를 주입하도록 한다.

Ganzoni formula(35 kg 이하의 소아)

$$\text{Iron deficit (mg)} = \text{weight (kg)} \times (\text{target} - \text{actual Hb [g/dL]}) \times 2.4 + 15 \times \text{weight (kg)}$$

국내에서 사용될 수 있는 정맥 철분제 중에서 베노헤림주(ferric hydroxide sucrose complex)는 3세 이상의 소아에서 사용할 수 있으며 1회 투여 시 체중당 0.15 mL(철로서 3 mg)을 초과하지 않도록 투여한다. 성인의 경우 1회 최대 500 mg까지 정맥점적주사로 투여할 수 있다. 희석농도는 5 mL당 최대 100 mL의 생리식염수에 희석하며 주입속도는 철 100 mg은 15분 이상, 철 200 mg은 30분 이상, 철 300 mg은 1시간 30분 이상, 철 400 mg은 2시간 30분 이상, 철 500 mg은 3시간 30분 이상 투여한다.

페린젝트주(ferric hydroxide carboxymaltose complex) 14세 이상 청소년에서 사용할 수 있으며 1회 투여 시 체중당 0.4 mL(철로서 20 mg)을 초과하여서는 안된다. 성인의 경우 1회 투여 시 최대 1,000 mg, 35 kg 미만인 경우에는 최대 500 mg을 투여할 수 있다. 페린젝트주는 2~4 mL은 생리식염수 50 mL, 4~10 mL는 100 mL, 10~20 mL는 250 mL 이하에서 희석하도록 하며 최소 투여시간은 6~15분이다.

1.3.3 철결핍의 예방을 위한 영양교육

철결핍을 예방하기 위해서는 모유가 우유보다 철분 흡수가 잘되므로 될 수 있는 대로 모유를 먹이도록 권장하되 생후 4~6개월부터는 철분 보충이 필요하다. 생우유는 철분 함량이 적고 흡수율이 낮으므로 1세 이후에 먹이도록 하고 하루 500 mL를 넘지 않도록 한다. 특히 생우유는 위장관의 잠혈 출혈을 유발할 수 있다.

육류에 들어 있는 헴철은 다른 식품의 영향을 받지 않고 쉽게 흡수되며, 흡수율이 약 30 %나 되므로 이유식에 꼭 육류를 넣도록 한다. 비헴철은 육류를 제외한 대부분 식품에 들어 있으며 흡수율은 대략 5 % 정도이다. 육류, 비타민C, 당류, 아미노산, 위산은 비헴철의 흡수를 촉진하고 반대로 칼슘, 인, 섬유질, 커피 등은 흡수를 방해한다.

6세 이상의 소아는 철분이 풍부한 음식과 비타민 C가 많은 음식을 먹도록 격려한다. 철결핍의 위험성이 높은 여성 운동선수, 장거리 선수 및 채식주의자 가족들에게는 철분의 권장량인 6개월~10세 10 mg/일, 청소년기 16 mg/일을 교육시키고 식사에 1일 철분 권장량이 포함될 수 있도록 영양 상담을 시행한다.

2 혈소판

2.1 혈소판 수혈

혈소판 수혈은 혈소판 감소증, 혈소판 기능 장애가 있는 환자에서 출혈의 예방 및 지혈 목적으로 시행한다. 여러 가이드라인에서 혈소판 수혈은 지혈보다는 출혈 예방을 목적으로 제시하고 있다. 하지만 혈소판 수혈 여부는 환자 개개인마다 수혈의 이점과 위험성을 고려하여 판단해야만 한다. 대부분의 혈소판 수혈은 소아혈액종양 환자에서 항암화학요법, 방사선치료 및 조혈모세포이식 전처치 시 발생한 혈소판 생성 저하로 인한 혈소판 감소증에서 출혈 예방을 목적으로 시행되고 있다. 본 가이드라인에서는 주로 소아혈액종양 환자를 대상으로 하였다.

건강한 신생아는 연장아보다 혈소판 생성 인자(thrombopoietin) 농도가 높고, 거핵구 전구 세포는 혈소판 생성 인자에 더 민감하여 증식력이 높으며, 큰 거핵구 집락을 생성한다. 태아와 신생아의 거핵구는 크기가 작고 낮은 배수성으로 인해 연장아보다 적게 혈소판을 생산한다. 따라서 태아와 신생아가 성장하며 골수가 확장하여 거핵구 수가 증가하더라도 혈소판 수치의 급격한 증가는 일어나지 않는다. 또한 연장아와 성인에서는 혈소판 감소에 반응하여 처음에는 거핵구의 크기와 배수성이 증가하고, 3~5일 후에 거핵구 수가 증가하면서 혈소판 수가 증가하는 반면, 혈소판 감소 신생아에서는 거핵구는 증가하나 크기와 배수성은 증가하지 않아 혈소판 수가 적게 증가한다.

이와 같은 이유로 소아 및 청소년에서 혈소판 수혈의 지침은 성인에서와 유사하나 신생아는 혈소판 형성과 출혈의 위험도가 성인과 다르기 때문에 혈소판 수혈 지침이 다르다.

2.2 혈소판 수혈 가이드라인

1. 소아 및 청소년

- 출혈 시 혈소판 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지
- 큰 침습적(invasive) 처치 시 혈소판 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지
- 작은 침습적(invasive) 처치 시 혈소판 $25 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지
- 출혈성 위험 인자를 가진 골수 부전 시 혈소판 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지
- 출혈성 위험 인자가 없는 골수 부전 시 혈소판 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지
- 질적 혈소판 결손에서 출혈 시 또는 침습적 처치 시: 개인적 기준에 따라 각각

2. 4개월 이하의 영아

기준(혈소판수/ μL)	출혈이 없는 경우			출혈시	침습 시술전	체외막 산소 공급(ECMO)
	미숙아		만삭아			
	안정	불안정				
제한(restrictive) 수혈지침	$<20 \times 10^3$	$<30 \times 10^3$	$<20 \times 10^3$	$<50 \times 10^3$	$<50 \times 10^3$	$<100 \times 10^3$
허용(permissive) 수혈지침	$<50 \times 10^3$	$<100 \times 10^3$	$<30 \times 10^3$	$<100 \times 10^3$	$<100 \times 10^3$	

- ① 혈소판수 $< 20 \times 10^3 \sim 25 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - 모두 수혈(신생아동중면역혈소판감소증 환자에서 출혈이 없고 뇌출혈의 가족력이 없는 경우 포함)
 - ② 혈소판수 $20 \times 10^3 \sim 49 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - 출생체중 1,500 g 미만에서 생후 7일 이내
 - 임상적으로 불안정한 경우
 - 동반된 응고장애가 있는 경우
 - 이전의 심각한 출혈(예, 3기 또는 4기 뇌실내출혈)
 - 외과 수술 또는 처치 전
 - 수술 후(72시간까지)
 - 괴사성장염을 최근에 진단받은 경우
 - 신생아동중면역혈소판감소증 환자 중 뇌출혈의 가족력이 있는 경우
 - 현재 출혈이 있는 경우
 - ③ 혈소판수 $50 \times 10^3 \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - 주요 출혈(major bleeding)
 - 두개내출혈을 동반한 신생아동중면역혈소판감소증
 - 신경외과 수술을 포함한 주요 수술(major surgery) 또는 주요 처치 전후
3. 소아에서는 공여자 노출을 최소화하기 위해 성분채혈혈소판을 수혈하는 것을 권고한다.
4. 30 kg 미만의 소아에게는 표준 혈소판 농축액을 5~10 mL/kg로 투여하고, 이보다 큰 아이들에게는 혼주(pooled) 농축액 4~8단위 또는 성분채혈혈소판 1단위(대략 300 mL)를 투여한다.
5. 혈소판 농축액은 환자의 전신 상태가 허용되는 한 되도록 빨리 2시간 이내에 투여해야 한다.
6. 반복적으로 혈소판 수혈을 해야 하는 환자에게는 동중면역과 혈소판 불응와 거대세포 바이러스 감염을 줄이기 위하여 백혈구 감소 필터를 사용한다.

[표 11] 소아 혈소판 수혈 기준

임상 상황	혈소판 수혈 기준 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
출혈	≤ 50
대수술	≤ 50
소수술	≤ 25
골수 부전(출혈의 위험 요인이 있을 때)	≤ 20
골수 부전(출혈의 위험 요인이 없을 때)	≤ 10
혈소판 기능 부전 환자의 출혈/수술 시	혈소판 수치에 상관없이 수혈

2015년 AABB(American Association of Blood Banks) 가이드라인에서는 성인에서 치료와 연관된 혈소판감소증 환자에서는 출혈 예방을 위한 혈소판 수혈의 기준을 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 권고하였으며, 중심정맥관 수술 시에는 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, 요추천자나 주요 수술(중추신경계 제외)의 경우 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 권고하였다.

전향적 무작위 수혈연구인 PLADO(Optimal Platelet Dose Strategy to Prevent Bleeding in Thrombocytopenia) 연구는 1,272명의 소아 및 성인 혈소판감소 환자들을 대상으로 하였는데, 이 연구에서 자가조혈모세포이식을 받은 소아환자가 성인에 비해 grade 2 이상의 출혈의 위험성이 높았다고 보고하였다. 하지만 이러한 소아와 성인의 출혈의 차이는 혈소판 수와는 관련이 없었으며 항암화학치료의 용량 및 강도와 연관이 있었다고 보고 하였다. 이와 같이 소아는 성인과는 달리 혈소판 수치와 출혈의 위험성 간의 연관성이 비례하지 않는 경우가 많아 성인의 가이드라인을 그대로 적용하기에는 논란이 있다. 그러므로 혈소판감소증이 있는 소아에서는 출혈 과거력, 발열, 감염, 빈혈의 정도, 출혈 유발 약제, 응고 장애, 질병 연관 출혈 위험성(전골수성백혈병, 신경모세포종, 백혈구증다증), 비장비대, 간질환, 파종성혈액내응고, 고형종양(위치, 괴사정도, 방사선치료 혹은 조직검사 여부) 등의 다양한 임상요인들을 고려하여 수혈 여부를 결정해야 한다.

소아중환자, 소아혈액종양환자, 조혈모세포이식 환자 등 다양한 상황에서 서로 다른 혈소판 수혈 기준들을 제시하고 있지만 대부분은 혈소판수혈 기준을 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 권고하고 있다. 몇몇 가이드라인에서는 안정되고 현재 출혈이 없는 소아 환자에서는 $5 \times 10^3 \sim 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 을 수혈 기준으로 권고하기도 하였다(면역혈소판감소증에서는 혈소판 수혈보다 면역글로불린이나 스테로이드 요법을 우선적으로 고려한다). 재생불량빈혈 환자는 혈소판 수가 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하이거나 혈소판 수에 상관없이 임상적 출혈이 있는 경우 혈소판 수혈을 고려하나 감각의 위험을 최소화하기

위해 단일공여자 혈소판을 이용한 수혈을 하는 것이 권장된다. 출혈이 있거나 불안정한 소아 환자 혹은 혈소판기능부전 환자의 경우에는 정확한 가이드라인은 없으나 대부분 혈소판 수혈 기준을 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 권고하고 있다.

Howard 등은 소아 급성 림프모구 백혈병 958명 환자에서 시행한 5,223회의 요추천자를 후향적으로 분석하였을 때 심각한 혈소판감소증이 심각한 출혈 및 합병증을 증가시키지 않았다고 보고하였다. 이를 바탕으로 연구자들은 AABB 가이드라인에서 제시하는 혈소판 수치 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 보다 낮은 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 환자들도 예방적 혈소판 수혈 없이 요추천자가 가능하다고 제시하였다. 하지만 백혈병 환자들의 혈액 내에 암세포가 있는 상황에서 외상성 요추천자 (traumatic tapping)가 발생하면 재발의 위험성이 높고 생존율이 낮아지게 된다. 그러므로 백혈병 환자의 진단 시 요추천자 검사 시에는 출혈의 위험성을 낮추기 위해 $50 \times 10^3 \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이 수혈의 기준으로 권고된다.

미숙아에서는 혈소판 수 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만에서도 현저한 출혈의 위험성이 있다. 체중이 1.5 kg 미만인 영아가 혈소판 수가 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만일 때 출혈 시간이 증가하는데 혈소판 감소증의 정도에 비해 출혈 시간이 많이 증가함은 혈소판 기능 이상이 있음을 시사한다. 특히 출혈의 위험성은 혈소판 감소증 영아에서 증가한다. 한 연구에서는 신생아에서 혈소판 수의 수혈 기준을 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만으로 한 그룹과 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만으로 한 그룹 사이에서 두개강 내 출혈의 발생률을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다(28 % 대 26 %). 이를 통해 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상의 경한 혈소판 감소증에서는 예방적 혈소판 수혈의 장점이 없음을 알 수 있다. 예외적으로 유전성 혈소판 기능 장애 영아에서 출혈이 발생하거나 체외막 산소 공급으로 인해 후천성 혈소판 기능 장애가 발생한 경우 출혈의 위험이 높으므로 혈소판 수를 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지해야 한다.

신생아와 영아에게 혈소판 수혈 시 동일한 ABO형을 선택하는 것이 중요하다. O형 헌혈 혈장의 항-A, 항-B가 용혈을 초래할 수 있으므로 O형 혈소판을 A형이나 B형 환자에게 반복적으로 수혈하는 것을 피해야 한다.

3 참고문헌

1. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):884–98.
2. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(6):466–72.
3. New HV, Stanworth SJ, Gottstein R, Cantwell C, Berryman J, Chalmers EA, et al. British Society for Haematology Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children (*Br J Haematol*. 2016;175:784–828). Addendum August 2020. *Br J Haematol*. 2020;191(5):725–7.
4. Nellis ME, Karam O, Mauer E, Cushing MM, Davis PJ, Steiner ME, et al. Platelet Transfusion Practices in Critically Ill Children. *Crit Care Med*. 2018;46(8):1309–17.
5. Mo YD, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med*. 2021;41(1):1–14.
6. Lacroix J, Demaret P, Tucci M. Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Semin Perinatol*. 2012;36(4):225–31.
7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13.
8. Josephson CD, Granger S, Assmann SF, Castillejo MI, Strauss RG, Slichter SJ, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(4):748–60.
9. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *Jama*. 2002;288(16):2001–7.
10. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *Jama*. 2000;284(17):2222–4.
11. Goobie SM, Gallagher T, Gross I, Shander A. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Paediatr Anaesth*. 2019;29(3):231–6.

12. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1609-19.
13. Feusner J. Platelet transfusion "trigger" for lumbar puncture. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(7):793.
14. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, Argent A, Carson JL, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):S98-s113.
15. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Jama.* 2016;316(19):2025-35.
16. *홍창의 소아과학* 12판. P.923-926
17. 제 5판 수혈가이드라인_대한수혈학회 (2022년 부분개정)

| 집 필 진 |

| 총괄

김 영 우	국립암센터	감수
김 영 속	국립암센터	편집
김 수 지	국립암센터	편집

| 가이드라인1 그룹

수술

박 종 훈	고려대학병원 안암병원
백 정 희	가천대 길병원
김 진	고려대학병원 안암병원
정 재 승	고려대학병원 안암병원
최 상 태	가천대 길병원
이 두 호	가천대 길병원

중환자

구 분 녀	연세대학교 세브란스병원
신 현 주	고려대학교 안암병원
김 태 엽	건국대학교병원
이 재 명	고려대학교 안암병원
백 승 민	이화여자대학교 목동병원
김 관 형	연세대학교 세브란스병원

| 가이드라인3 그룹

내과

장 준 호	삼성서울병원
김 진 석	연세의대 세브란스병원
문 영 철	이화여대부속 목동병원
이 현 우	아주대학교병원
이 상 철	순천향대학교 부속천안병원

소아청소년과

최 영 배	아주대학교병원
김 성 구	서울성모병원
이 나 희	분당차병원
이 은 상	고려대학교 구로병원
이 성 욱	고려대학교 안산병원

| 가이드라인2 그룹

산부인과

이 정 재	순천향대학교 부속서울병원
임 명 철	국립암센터
조 금 준	고려대학교 구로병원
김 미 선	차의과대학
오 정 원	순천향대학교 부속서울병원

대량출혈

박 치 민	삼성서울병원
홍 석 경	서울아산병원
김 영 환	국립중앙의료원
권 준 식	아주대학교병원
이 보 영	순천향대학교 부속서울병원
윤 경 원	삼성서울병원

본 가이드라인은 아래의 학회의 인증완료 되었습니다.

모듈	학회
모듈 1. 수술	대한정형외과학회
모듈 1. 수술	대한외과학회
모듈 1. 수술	대한흉부심장혈관외과학회
모듈 2. 중환자	대한마취통증의학회
모듈 2. 중환자	대한중환자의학회
모듈 2. 중환자	대한외상중환자외과학회
모듈 3. 산부인과	대한산부인과학회
모듈 3. 산부인과	대한부인종양학회
모듈 4. 대량출혈	대한응급의학회
모듈 4. 대량출혈	대한외상학회
모듈 4. 대량출혈	대한외상중환자외과학회
모듈 5. 내과	대한내과학회
모듈 5. 내과	대한중양내과학회
모듈 6. 소아과	대한소아청소년과학회
모듈 6. 소아과	대한소아혈액종양학회
전체 모듈	대한수혈학회
전체 모듈	대한환자혈액관리학회
전체 모듈	대한혈액학회
전체 모듈	대한의학회