

수혈 관련 급성 폐손상

제주대학교 의학전문대학 내과학교실

김 미 옥

Transfusion-related Acute Lung Injury

Miok Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Jeju National Medical School, Jeju, Korea

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a significant cause of iatrogenic injuries in patients. It is also the major cause of transfusion-associated fatalities. Pathophysiologic mechanism is an implicated donor of HLA. Neutrophil antibodies and biologic response modifiers are accumulated in the stored blood products. Pulmonary endothelial activation of the host may be the response from these mediators. Treatment is supportive and will be subjected to other forms of ALL/ARDS. Diverting donors at high risk for alloimmunization may decrease the incidence of such cases.

Key Words: acute lung injury, blood transfusion.

서 론

1900년대 동종수혈이 시작된 후 주요 혈액형간의 부적합성(major blood group incompatibility), 저장혈의 박테리아 오염, HIV와 C형 간염바이러스 전염 문제는 향상된 질 관리와 검사 방법으로 호전되고 있다.[1] 따라서 최근 수혈 관련 급성 폐손상(transfusion-related acute lung injury, TRALI)이 심각한 합병증으로 떠오르며 수혈관련 사망의 주요 원인이 되고 있다. 공식적인 기술은 25년 전으로 거슬러 올라가지만[2] 동종수혈로 인한 급성 폐손상은 수혈 초기부터 있었을 것으로 생각된다.[1] 명칭은 1951년 체액과다로 인한 것이 아닌 전혈 수혈 후 발생한 폐부종을 과민성반응으로 기술하였으며[3] 이후 TRALI로 의심되는 병명은 여러 이름으로 발표되다 1983년에 메이요 클리닉(Mayo clinic)에서[2] 전혈 또는 적혈구 성분 수혈 후 발생한 심장외적인 폐부종 다섯 증례를 TRALI로 명명한 후 여러 증례와 평론, 실험논문이 봇물 쏟아지듯 발표되고 있다.

정의, 빈도, 증상

TRALI은 수혈 후 여섯 시간 이내 발생한 급성 폐손상을 말한다. 임상에서 쉽게 쓸 수 있도록 캐나다합의회의(Canadian consensus conference)[4]와 미국심장폐혈액연구소(National Heart, Lung, and Blood institute)[5]가 합의된 정의를 내리고 있다. 여섯 시간이란 임의로 정한 것만은 아니다. 임상문헌을 고찰하면 대부분의 환자들은 수혈 시작 후 삼십분에서 한 시간 이내에 증상이 나타나며 거의 언제나 6시간 이내에 발생했다. 급성 폐손상이란 좌심실부전과 체액과다증이 없는 상태에서 흉부 사진 상 급성으로 양측성 폐침윤이 나타나고 산소분압과 흡입산소분획의 비(Pao_2/Fio_2)가 300 mmHg보다 작은 급성 저산소증을 의미한다.[6] 두 단계는 각각 급성 폐손상을 가져올 수 있는 패혈증, 폐렴, 흡입, 다량의 수혈 등이 동시에 있으면 TRALI를 진단할 수 있으나 담당 임상 의사가 신중히 판단하도록 요구한다. 임상에서 즉시 적용할 수 있도록 검사가 포함되지 않은 것도 특징이다.

TRALI에 동반된 급성 증상은 비 특이적이다. 급성 호흡곤란, 천명음, 기침, 빈맥, 열 등이며[7] 피부의 발진이나 두드러기는 수혈 받은 혈액에 대한 알레르기 반응을 의미한다. 고혈압이나 저혈압을 동반할 수 있으며 심한 반응은 곧 저혈압을 동반한다. 호흡곤란은 경미한 증상부터 폐부종이 심하여 거품 가래를 동반하기도 한다.

논문접수일 : 2012년 2월 14일, 수정일 : 2012년 2월 15일, 승인일 : 2011년 2월 16일

책임저자 : 김미옥, 제주시 아라동
제주대학교 의학전문대학원 내과학교실
우편번호: 690-120
Tel: 064-717-1613, Fax: 064-717-1131
E-mail: miohkim@jejunu.ac.kr

발생 빈도도 연구 집단에 따라 다양하지만 대체적으로 수혈된 혈액제제 오백개 당 한건, 수혈 받은 사람 육백명당 한명 꼴로 발생한다.[5] 사망률은 5%에 달하며[8] 수혈 관련 사망의 약 40%를 차지할 것으로 본다.[9]

임상 연구를 통한 원인적 고찰

오래 전부터 대량 수혈은 급성 폐손상 더 나아가 급성 호흡부전증후군의 위험 요소로 알려져 있다.[5] 중증환자가 가지고 있는 여러 요인들이 폐부종을 일으켰는지 단순히 수혈 자체가 원인적인 요인으로 작용했는지는 애매하다. 하지만 많은 환자에서 수혈과 폐손상 간의 시간적 관련성을 볼 수 있다.[10]

관찰자 연구인 메이요 클리닉의 연구를 보면[11] 수혈을 한 원인보다는 수혈 자체가 급성 폐손상과 관련이 있었다. 적혈구 수혈보다는 혈장이 풍부한 혈액제제인 신선동결혈장과 혈소판 수혈에서 TRALI와 양적인 상관관계를 보여 주었다. 그러나 이 연구는 경향점수를 이용하여 혼란 변수를 최소화 했지만 수혈 시기나 연구 집단의 차이로 원인적 분석에 제한점이 있다고 평가된다.

최근에 보고한 두 개의 무작위 임상 시험은 수혈과 급성 폐손상 간 원인적 설명을 제공한다. 캐나다 중환자 네트워크가 시행한 다기관연구에서 수혈을 많이 받은 군이 적게 받은 군에 비해 수혈 관련 폐손상과 급성호흡부전증후군을 일으킬 오즈비가 1.56으로 높게 나타났다.[12] 중환자 입실 후 만 하루가 지난 838명을 무작위로 나누어 수혈이 필요한 헤모글로빈 수치를 7.0 g/dl인 군과 10.0 g/dl인 군으로 나누어 수혈을 하였으며 평균 적혈구 성분 수혈을 전자는 5.6단위를 후자는 2.6단위를 수혈했고 수혈 관련 폐손상과 급성호흡부전 발생은 11.4%, 7.7%로 차이를 보였다. 또 다른 무작위 임상 연구인 둔기외상 환자를 대상으로 한 factor VIIa 수혈에 관한 논문에서는 factor VIIa을 수혈 받은 군이 혈장액의 수혈이 상대적으로 적었으며 또한 급성호흡곤란 증후군 발생도 적었다.[13]

공혈자의 특성 또한 TRALI를 일으키는 인자로 생각되는데 한 연구에서[14] 동종간 면역을 획득한 공혈자 혈액을 수혈 받은 36건 중 13건에서 수혈 관련 폐손상이 의심되었다.

병태생리

역학연구로 두 개의 가설을 도출할 수 있다. 다발손상가설(multiple hit hypothesis)[15]과 공혈자의 혈장에 있는 동종간 항체와 혈액 보관 시 생기는 생물학적 반응 조절 물질(biologic response modifiers)로 인한 것이 그것이다. 다발손상가설이란 TRALI를 일으키는 수혈자의 특징인 병의 중증

도, 혈액암, 심근병증, 패혈증, 알콜 남용, 수술 후 상태 등이 점화효과(priming effect)로 작용하여 폐혈관 내피세포 활성화를 일으킬 수 있다는 것이다. 또 다른 하나는 앞서 기술한 바와 같이 혈소판제제와 신선동결혈장액은 상대적으로 혈장을 많이 포함하여 공혈자의 동종간 항체가 많이 포함되고 실온 보관 시 생물학적 반응 조절물질 또한 축적되기 쉬워 수혈자의 폐혈관 내피세포에 염증을 유발할 수 있다는 것이다.[9] 동종 간 항체가 있는 공혈자, 특히 여러 번 임신을 반복한 여성 공혈자의 혈장 수혈 시 TRALI 발생률이 높다.[8,9] 임신 중 산모는 동종항원에 대한 항체를 형성한다. 동종면역은 임신 횟수에 비례한다. 1회 임신에서 9%, 2회 임신에서 18%, 3회 임신에서 23%를 보였다.[16,17] 한 논문에서는 TRALI에 관련된 공혈자 85%는 혈액 내 항 림프구 항체를 가지고 있었다.[2] 최근 경산부 공혈자가 TRALI를 일으키는 지 보기 위한 무작위 교차 연구에서[18] 적어도 두 단위 이상의 신선동결혈장액을 수혈 받은 환자 100명 중 공혈자가 경산부인 경우는 PaO₂/Fio₂비가 현저히 낮고 혈중 TNF- α 도 높게 측정되었다. 영국에서 시행한 복부대동맥류 파열 수술 후 남자 공혈자 혈액을 수혈 받은 군은 TRALI의 발생 건수가 현저히 낮음을 보여준다.[19] 반면 동종면역을 획득한 공혈자의 혈장액의 수혈 뿐 아니라 혈액제제 보관 중 생기는 IL-6, IL-8, TNF- α , lysophosphatidylcholines 등 생물학적 조절 물질 또한 TRALI 발생에 역할을 담당하고 있다고 생각된다.[20,21]

실험실 모델 또한 주목할 만한 연구 결과가 나오고 있다. 토끼 폐 적출 체외실험을 통해 사람의 호중구(NHA-3a+)와 호중구에 대한 항체(NHA-3a), 토끼 혈장을 투여 시 폐혈관의 과투과와 무게 증가가 있었으며[22] 호중구의 활성화에 HLA-II 항체가 중요한 역할을 할 것으로 보인다.[23] 또한 lysophosphatidylcholine을 쥐의 적출된 폐에 투여 시 같은 반응을 보여 호중구의 활성화에 주요한 매개역할을 하는 보인다.[21] 체내 실험으로는 MHC I (Major histocompatibility complex class I)에 대한 단클론 항체를 쥐에게 주입 후[24] 2시간 내 폐혈관의 과투과성과 폐부종을 일으켰으며 혈중 호중구 감소와 폐 미세순환에 호중구 침윤이 관찰되었고 호중구 제거 시 TRALI 예방에 도움이 되었다. TRALI로 사망한 환자의 폐 미세순환에서도 호중구의 침윤을 보고하였다.[25]

진 단

TRALI의 임상적 진단은 쉽지 않다. 수혈 이외 환자의 기존 질환과 중증도 또한 급성폐손상/급성호흡부전증후군을 일으킬 수 있으며 양측적 폐침윤과 300 mmHg 이하의 혈액 내 산소분압과 흡입산소압 비율의 변화도 다른 원인의 급성 폐손상과 동일하기 때문이다.

표준화된 정의에[26] 근거해서 진단을 내리는 것이 편리하다. TRALI는 수혈 6시간 이내 증상과 급성폐손상에 합당한 생리적 변화가 나타나고 흔히 동반되는 정수압 폐부종과 감별을 요한다. 정수압 폐부종과 TRALI이 동시에 폐부종의 원인인 경우는 25%에 이르기 때문이다.[9] 비침습적인 심초음파와 B-type natriuretic peptide가 감별질화에 도움을 줄 수 있으며 침습적 검사로는 우심도자술에 의한 폐동맥압 측정이 도움이 되며 기관 내 삽관이 된 환자는 삽관 1시간 내 폐부종액과 혈장 간의 단백질비가 감별진단에 도움이 된다.

치료와 예방

중증도에 따라 단순히 저농도 산소흡입에서 고농도 산소, 양압 환기,[8] 체외막형 산소섭취가 필요하다.[27] 기계환기를 하는 경우에는 다른 모든 급성폐손상/급성호흡부전에 적용되는 저환기(6 ml/kg)와 고평부압이 30 cmH₂O를 넘지 않도록 한다.[28] 이노제 투여는 조심스럽게 시행한다. 종종 체액 과다성 폐부종과 감별을 위해 이노제를 시도하고 이로 인해 탈수 상태가 이미 와 있는 경우가 많고 중증의 TRALI는 증상 시점에 폐혈관의 과투과성으로 저혈압이 동반되는 경우가 많다. 이노제 투여는 쇼크 상태를 해결한 후 12시간이 지나 중심정맥압에 근거하여 투여한다.[29] 초기 급성폐손상/급성호흡곤란증후군에 스테로이드는 도움이 될지 않을 수 있으며[30] TRALI는 다른 원인의 급성폐손상/급성호흡곤란증후군과 달리 사망률이 낮고 대부분의 환자가 인공환기 이틀만에 이탈이 되므로 사용하지 않는다.[8]

수혈을 결정할 때는 신중을 기해서 불필요한 수혈을 줄이는 것이 TRALI 예방의 첫 번째 걸음이다. 영국에서는 2003년부터 여자 공혈자의 혈액으로 혈소판 농축액과 신선동결혈장은 피하고 있다. 미국혈액원도[31] 같은 방침을 추천하고 있다. 현실적으로는 여성 공혈자 혈액을 모두 피하거나 여자 공혈자중 임신력과 수혈력을 바탕으로 차별하여 반영한다. 이런 정책이 TRALI 빈도를 낮출 것으로 기대하며 영국의 수혈서비스는 혈액제제 공급장애 없이 TRALI의 빈도가 줄고 있다고 보고했다.[32]

결 론

TRALI는 병원 내 수혈 부작용중 가장 심각한 형태로 공혈자의 HLA와 호중구 항체, 저장혈의 지방 활성화물질이 수혈자의 폐 미세순환에서 호중구 염증을 일으킨다고 생각된다. 따라서 신선동결혈장과 혈소판제제의 선별 정책, 용매-세제-처리 신선동결혈장(solvent-detergent-treated FFP), 세척적혈구와 혈소판, 혈소판 첨가제 솔루션 등이 TRALI 발생 빈도를 낮추는지 연구해 볼 만하다. 치료는 보존적인 지지

요법으로 다른 원인의 급성폐손상/급성호흡부전증후군 치료에 준한다.

참 고 문 헌

- 1) Dodd RY: Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 671-6.
- 2) Popovsky MA, Abel MD, Moore SB: Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 185-9.
- 3) Barnard RD: Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med* 1951; 51: 2399-402.
- 4) Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774-89.
- 5) Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al: National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI: Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33: 721-6.
- 6) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- 7) Looney MR, Gropper MA, Matthay MA: Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126: 249-58.
- 8) Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573-7.
- 9) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
- 10) Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al: Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 886-91.
- 11) Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al: Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131: 1308-14.
- 12) 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: 409-17.
- 13) Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59: 8-15.
- 14) Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV,

- Popovsky MA: Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968-71.
- 15) Bux J, Sachs UJ: The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788-99.
- 16) Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, Hoyos A, Pastor JM, Iriondo A, et al: Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004; 14: 157-64.
- 17) Song EY, Kim SM, Kim BC, Han KS, Park MH: Positive rate of HLA class I antibodies in multiparous Korean women. *Korean J Clin Pathol* 2000; 20: 210-4.
- 18) Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G: A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41: 317-22.
- 19) Wright SE, Snowden CP, Athey SC, Leaver AA, Clarkson JM, Chapman CE, et al: Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: the effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 2008; 36: 1796-802.
- 20) Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck DF, Popovsky MA, Caldwell SA, et al: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997; 37: 719-26.
- 21) Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL, et al: Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101: 1458-67.
- 22) Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, Bohle RM, Weiss T, Sibelius U, et al: Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006; 107: 1217-9.
- 23) Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, Bohle RM, Hattar K, Berghöfer H, et al: Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 2011; 117: 669-77.
- 24) Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA: Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006; 116: 1615-23.
- 25) Cherry T, Steciuk M, Reddy VV, Marques MB: Transfusion-related acute lung injury: past, present, and future. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 287-97.
- 26) Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD: Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(5 Suppl): S109-13.
- 27) Nouraei SM, Wallis JP, Bolton D, Hasan A: Management of transfusion-related acute lung injury with extracorporeal cardiopulmonary support in a four-year-old child. *Br J Anaesth* 2003; 91: 292-4.
- 28) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- 29) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-75.
- 30) Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.
- 31) Strong DM, Lipton KS: American Association of Blood Banks Association Bulletin #06-07. 2008 Feb [2008 Feb 25]. Available from http://www.bpro.or.jp/publication/psf_jptrans/us/us200611en.pdf.
- 32) Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2006. 2008 Mar [2008 Mar 25]. Available from http://www.shotuk.org/SHOT_report_2006.pdf.