수혈 감소 전략을 위한 점탄성 응고 검사법의 유용성

박선영

순천향대학교 서울병원 마취통증의학과

Viscoelastic Coagulation Test Guided Therapy for a Strategy to Reduce Transfusions

Sun Young Park

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Viscoelastic coagulation tests provide simultaneous measurements of multiple aspects of whole-blood coagulation, including interactions between the plasma components and cellular components of the coagulation cascade. This can be carried out immediately using a point of care technique. Viscoelastic tests could predict the patient's outcome, including mortality, and detect coagulopathy more sensitively, resulted in reduced blood loss. The transfusion strategy based on the viscoelastic parameters rather than a conventional coagulation test has been shown to reduce the transfusion requirements. Although there are concerns about the reliability and accuracy of this method, viscoelastic tests, including ROTEM, would be a useful method to guide patient blood management strategies. (Korean J Blood Transfus 2018;29:240-252)

Key words: Blood coagulation disorders, Blood coagulation tests, Blood transfusion, Thromboelastography

서론

세포 생존에 필요한 산소 공급을 위해 혈액소수치를 유지하는 것은 매우 필수적인 일이고, 심각한 빈혈 상태일 때 수혈은 가장 확실하고 신속한 치료 방법이었다. 그러나 혈액 수급이 용이하지 않고, 혈액 보관과 공급에 많은 인력과 비용이 소모되며, 특히 수혈로 인한 부작용과 예후에 대한 악영향이 많이 밝혀졌다[1,2]. 이에 의료계에

서는 수혈을 줄이기 위한 다각적인 노력을 기울이고 있다[3-5]. 환자혈액관리(Patient Blood Management, PBM)라는 개념으로 빈혈에 대한 치료 방법이 수혈에만 집중되는 것을 막고, 혈액 순환의 최적화, 출혈 방지, 수혈 대체 요법들을 적용하기 위한 학술 활동 및 교육이 세계 각국에서 이루어지고 있다. 그러나 심각한 빈혈의 위험성이 수혈 못지 않음은 자명한 일이며, 아직 인공 혈액 제제를 임상에 적용할 수 있는 단계도 아니므로,

Received on October 22, 2018. Revised on November 26, 2018. Accepted on November 26, 2018

Correspondence to: Sun Young Park

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: 82-2-709-9301, Fax: 82-2-790-0394, E-mail: sunnypark97@schmc.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2588-3324>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

이미 심각한 빈혈 상태에 이른 후에 수혈을 대체할 수 있는 방법은 제한적이다. 또한 수술 환자를 대상으로 한 연구 결과를 보면, 수술 전이나 후의 빈혈이 수술 후 사망률과 허혈성 합병증 발생율, 호흡기 합병증 발생을 유의하게 증가시키는데, 수혈로는 이 위험을 감소시킬 수 없다[6,7]. 따라서 적절한 수혈 전략뿐 아니라, 심각한 빈혈에 이르기 전에 시행하는 예방 요법이 매우 중요하다. 빈혈에서 혈액소 수치만큼 중요한 위험 인자가 급성 발생 여부인데 급성 빈혈을 일으키는 원인은 출혈이다. 출혈을 방지하기 위한 방법의 일환으로 혈액 응고 장애를 빨리 판단하여 처치하는 것은 매우 중요한 문제이다. 혈액 응고 장애 발생을 진단하는 표준 응고 검사법은 출혈 시간(bleeding time, BT), 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial prothrombin time, aPTT), 트롬빈시간(thrombin time, TT), 혈소판 수치, 섬유소원 검사이다. 그러나 이러한 응고 검사법은 응고 인자 농도 변화를 반영하지 않으면서, 수혈 여부와 유의한 연관성을 보이지 않으므로[8-10] 출혈이나 수혈 가능성을 예측하기 어렵고, 치료의 지침이 되는 응고 장애 발생 여부 분별 검사로도 부족하다[11,12]. 또한 빠른 판단과 처치를 필요로 하는 상황에 적용하기에는 시간이 많이 지체되는 치명적인 단점을 갖는다. 이를 보완할 수 있는 방법으로 점탄성 응고 검사 방법이 각광받고 있다. 점탄성 응고 검사법은 응고가 진행되는 동안 트롬보엘라스토그래피(thromboelastography)를 얻어 실시간 응고 상태를 검사하는 방법이다. 이 방법은 응고 상태에 대해 보다 더 포괄적이고 정확한 정보를 제공할 수 있다고 보고되고 있다[13]. 특히나 출혈이 문제가 되는 외상과 수술 환자에 점탄성 응고 검사법이 많이 적용되어 그 유용성에 대한 연구 또한 다양하게 진행되었다. 이에 본 저자는 점

탄성 응고 검사법의 유용성에 대해 살펴보고, 수혈을 줄이기 위한 목적의 임상적 적용에 대해 서술하고자 한다.

본 론

1. 점탄성 응고 검사법

기존의 응고 검사는 혈소판 수치를 제외하면 대부분 혈장 위주의 검사법으로서 응고 시작 단계만 반영할 수 있는 것에 반해, 점탄성 응고 검사법은 전혈을 이용한 혈장과 세포 기반 검사로 응고의 시작뿐 아니라 혈전의 강도와 유지 능력을 볼 수 있는 방법이다[12]. 현재 사용할 수 있는 점탄성 응고 검사 장비는 classical thrombelastography (TEG, Haemonetics, Braintree, MA, USA)와 thromboelastometry (ROTEM, Tem International GmbH, Munich, Germany) 두 가지이다. 이 검사는 수술실이나 응급실, 중환자실 등에서 현장 현시 검사로 이용할 수 있으며 두 가지 장비 모두 국내에 상용화되어 있다. 두 장비에서 이용하는 방법은 같은 점탄성 응고 검사이지만 보여주는 변수 값과 정의가 다르므로 여기서는 ROTEM을 기준으로 설명하도록 하겠다. 이 기계의 검사부는 컵과 핀으로 이루어져 있다. 시트르산 처리된 혈액 검체를 자동 조작 피펫으로 340 μ L씩 컵에 넣고, 이를 핀이 안에 잠기도록 본체에 장착하면 핀이 돌아가면서, 혈액이 응고되는 과정에서의 섬유소가닥과 혈소판 물질들 사이에서 생성된 점탄성을 광학적 방법으로 집계하여 디지털화한다(Fig. 1). ROTEM에서 시행할 수 있는 검사는 대표적으로 6가지이다(Table 1). 시트르산 처리된 혈액에 칼슘 처리한 한 기초 검사법이 NATEM인데 결과가 나오는데 시간이 오래 걸리기 때문에 임상적으로 많이 사용하지는 않는다. 나머지 검사는 크게

EXTEM 계열과 INTEM 계열, 두 가지로 분류할 수 있다. EXTEM은 조직인자(tissue factor)로 응고 과정을 활성화시켜 반응 속도를 빠르게 하는 방법으로, 응고의 외인성 경로 기능을 확인할 수 있는 방법이다. 이 검사법에 아프로티닌(aprotinin)을 첨가하여 섬유소용해를 억제하면 APTEM을 얻을 수 있고, 사이토칼라신 디(cytochalasin D)를

첨가하여 혈소판 기능을 억제하고 평가하는 것이 FIBTEM이다. 다른 계열의 검사는 엘라그산(ellagic acid)을 첨가하여 혈액 응고의 내인성 경로 기능을 확인할 수 있는 INTEM이고, 여기에 헤파리네이즈(heparinase)를 첨가하여 헤파린의 효과를 중화시킨 후 HEPTTEM을 얻을 수 있다. 이 외에 혈소판 응집 기능을 따로 볼 수 있는 검사법도 있으나 ROTEM에서는 아직 국내 상용화 단계는 아니다. 컵에 혈액을 넣는 작업이 필요 없는 카트리지(cartridge) 형식의 모델도 있으나 이 역시 아직 국내 출시 전이다. 본래 이 검사법은 응고 인자 결핍 환자에서 결핍된 응고 인자가 무엇인지를 판별하여 표적 치료가 가능하게 하는 용도로 사용되어 왔다. 이것이 신기술은 아니고 1948년에 개발되어, 수술기 적용 사례도 1960년대부터 보고되었다. 이 검사를 응고 인자 결핍 질환이 아닌 외상이나 수술 환자에 적용하는 이유는 이러한 환자들에서 급성으로 응고 장애가 흔히 발생하며 [14-19] 이는 환자의 예후와 직접적인 연관을 갖는 중요한 문제이기 때문이다[17,20-22].

Fig. 1. Method of ROTEM.

Table 1. Functions of the ROTEM assays

ROTEM test	Description and interpretation
NATEM	Native whole blood sample analyzed following only recalcification. Impractical for clinical use given long CFT time.
EXTEM	Tissue factor activation. Reagent contains tissue factor as an activator and provides information similar to that of the PT.
APTEM	Contains aprotinin for inhibiting fibrinolysis; used in conjunction with EXTEM reagent and compared to EXTEM analysis to assess fibrinolysis.
FIBTEM	Utilizes cytochalasin D, an actin polymerization inhibitor to exclude the platelet contribution. When compared to EXTEM analysis allows qualitative analysis of the fibrinogen contribution to clot strength.
INTEM	Contact activation. Reagent contains phospholipid and ellagic acid as activators and provides information similar to that of the APTT.
HEPTTEM	Contains lyophilized heparinase for neutralizing unfractionated heparin; used in conjunction with INTEM reagent and compared to ITEM analysis to assess heparin effect.

2. 점탄성 응고 검사의 장점

출혈과 수혈은 환자의 예후를 결정하는 매우 중요한 인자이다[23,24]. 급성 출혈이 있거나 발생할 위험이 있는 상황에서 응고 장애를 신속히 판단하여 처치한다면 출혈을 줄여주는 효과를 줄 수 있다[11]. 기존의 혈액 응고 검사로 대부분의 응고 상태를 알 수 있다 하여도 기존의 검사법은 혈액을 채취하여 진단 검사실로 보내는 과정이 필요하고, 검사 결과를 얻기 위해 일반적으로 45~90분 정도의 시간이 소요된다[25-27]. 출혈이 진행하고 있는 상황에서는 검체를 검사실로 보낼 인력이 부족한 경우도 많고, 이 정도의 시간 차이는 환자의 상태를 실시간으로 반영하지 못하며, 필요한 처치를 지체하게 되는 문제가 있다. 이에 반해 점탄성 응고 검사법은 현장 현시 검사가 가능하여 검사 장비만 갖추어져 있다면 검사실로 보내는 수고를 덜 수 있고, 치료에 반영할 검사 결과가 나오는데 일반적으로 15~25분이면 충분하므로 실시간 감시와 목표 지향 치료(goal directed therapy)가 가능하다[26]. 모든 변수를 다 얻기 위해서는 60~90분까지 걸릴 수 있지만 당장의 응고 장애를 예상하고 치료의 필요성과 치료 종류를 임상적으로 판단하는 데는 수 분이면 충분하다. 단순히 검사 진행 시간만 짧을 뿐 아니라 응고 장애 발생에 더 민감하다는 연구 결과도 발표되었고[28,29], 이를 통해 좀 더 빨리 진단 및 치료를 시행함으로써 출혈을 감소시키고, 수혈을 감소시키는 효과 또한 기대할 수 있다. 이러한 효과는 심장 수술 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 임상 연구에서도 확인된 바 있다[19].

검사 결과를 빨리 얻을 수 있다는 점이 임상적으로 중요한 또 하나의 이유는 동결 적혈구 수혈뿐 아니라 불필요한 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP) 사용을 줄일 수 있다는 점이다[30].

수혈로 인한 부작용을 고려하여 수혈을 줄이고자 할 때 적혈구 수혈에 초점이 맞춰지지만, 신선동결혈장 역시 수혈 부작용의 원인이 된다. 대량 수혈 상황이 아닌 경우 신선동결혈장의 사용은 패혈증, 급성 폐손상, 다발성 장기 부전의 위험성을 높일 수 있다[31]. 그러므로 부적절하거나 과도한 사용은 지양되어야 한다[32-34]. 이를 위해서는 신선동결혈장의 필요성 여부를 잘 판단해야 하므로 판단의 근거가 되는 검사 결과가 정확하고 신속하게 나와야 한다. 기존의 응고 검사법은 결과가 나오는데 시간이 오래 걸리므로 급성 출혈 상황에서는 검사 결과를 확인하기 전에 신선동결혈장 수혈 결정을 내려야 하는 일이 많았다. 따라서 불필요한 수혈을 피하기 어려웠다. 점탄성 응고 검사법을 이용하면 신선동결혈장 수혈의 필요 여부를, 빠르면 5분 안에 판단할 수 있으므로 이러한 문제를 개선할 수 있다고 볼 수 있다.

점탄성 응고 검사는 고식적 응고 검사법을 대체할 수 있을뿐더러 수혈 가능성과 사망률을 조기에 예측하고 지혈 관련 약제 사용에 지침이 될 수 있으며, 부족한 응고 인자를 특정하여 조기에 목표혈액성분요법(targeted blood component therapy)을 시행할 수 있는 장점이 있다[25,35-42]. ROTEM에서는 FIBTEM 결과로 섬유소원의 상태를 평가할 수 있는데, 저섬유소혈증은 불량을 예후와 연관이 있으므로 FIBTEM 결과를 지침으로 조기에 섬유소원 보충 치료를 하여 예후를 개선하는 효과도 기대해볼 수 있다[43,44]. 결과적으로 점탄성 응고 검사법을 이용한 조기 치료로, 필요 수혈량을 줄여주고, 수혈과 관련된 부작용의 발생을 줄여줄 수 있다[39,42,45,46]. 추가적으로 점탄성 응고 검사는 수술 후 환자에서 혈전 및 혈전 색전증의 발생 위험 예측 인자로도 응용할 수 있다[47].

3. ROTEM의 임상 적용

실제 사용법에 대해 점탄성 응고 검사법 중 ROTEM을 예로 들어 보겠다. Fig. 2는 ROTEM으로 얻을 수 있는 트롬보엘라스트그래피로 TEMogram이라 부른다. FIBTEM을 제외한 모든 검사에서 가장 먼저 얻을 수 있는 결과값은 응고 시간(clotting time, CT)이다. 이 값은 트롬빈(thrombin) 형성의 시작을 나타내는 것으로 그래프의 진폭이 2 mm가 될 때까지의 시간을 말하며, 응고 인자들의 활성도를 반영한다. 다음 나오는 것이 혈전 형성 시간(clot formation time, CFT)으로 진폭이 2 mm에서 20 mm가 될 때까지의 시간이며 섬유소 형성을 반영한다. 혈소판 반응도 이 때 시작되는 것

으로 본다. 여기까지 그래프의 기울기를 알파값(alpha angle)으로 나타낸다. 이후 진폭이 점점 커지다가 최대에 이르면 그 진폭을 maximum clot firmness (MCF)라고 하며 혈전의 강도를 반영하는 지표이다. 혈전의 강도를 좀 더 빨리 판정하기 위해 CT에서 각각 10분, 20분에 측정된 진폭을 A10, A20으로 도출해낸다. 마지막으로 섬유소용해 반응을 나타내는 지표로 lysis index (LI)를 MCF에 대한 백분위수로 나타내는데, CT에서부터 30분, 60분 후 값을 각각 CLI30, CLI60라고 한다(Table 2). CT의 정상치는 EXTEM 계열에서는 최대 80초, INTEM 계열에서는 최대 240초이므로 혈장 응고 인자 결핍 여부는 최대 5분 안에 판정할 수 있다. 섬유소와 혈소판 상호 작용으로 나타

Fig. 2. Thromboelastometry reaction curve (TEMogram).

Table 2. Parameters of the ROTEM assays

Parameter	Displays	Information provided
CT	Initiation of clotting	Activity of clotting factors, thrombin generation, influence of anticoagulants
CFT	Speed of clot formation	Fibrin formation, first contribution of platelets
A (x), MCF	Clot firmness	Contribution of fibrin and platelets
LI (x), ML	Clot stability	Fibrinolysis

Abbreviations: CT, clotting time; CFT, clot formation time; A (x), amplitude at x min; MCF, maximum clot firmness; LI (x), lysis index at x min; ML, maximum lysis.

나는 혈전 강도 또한 최대치를 보기 전에 A10, A20으로 판단하면 25분 안에 이상 여부를 판단해 낼 수 있다. 특히 FIBTEM의 진폭 결과를 함께 해석하면 섬유소와 혈소판 중 기능이나 양의 문제가 어느 쪽에 있는 지 분별할 수 있다. 섬유소 용해는 CLI60의 감소폭이 15% 미만인 것이 정상이므로 완전히 진단하는데 1시간 이상 걸리지만 CLI30을 참고할 수 있으므로 35분 안에 예측이 가능하다(Table 3). 즉, 5분 안에 신선동결혈장이 응급하게 필요한 상황인지 알 수 있고, 25분이면 응고 인자 외에 섬유소나 혈소판 주입이 필요한 상황인지 출혈의 위험이 높은 상황인지 판단할 수 있다.

임상 적용의 예를 들어보면, 만약 EXTEM의 CT가 연장되어 있다면 비타민 K 의존성인 응고 인자 II, VII, IX, X의 결핍을 나타낸다. CFT가 연장되었거나 혹은 동시에 A10이나 MCF가 작게 나타나면 섬유소 결핍이나 기능 이상, 이 때 FIBTEM이 정상으로 나오면 혈소판 감소나 기능 이상을 의심해볼 수 있다. 60분 후 CLI가 85%가 안 된다면 섬유소과다용해 반응이다. 이 때 APTEM이 정상으로 나온다면 섬유소용해 억제제의 효과를 기대해볼 수 있다. INTEM의 경우 CT가 연장되면 먼저 HEPTM 결과와 비교해야

한다. HEPTM 결과가 정상으로 나오면 이는 단지 헤파린에 의한 결과일 것이고, HEPTM에서도 CT가 연장된다면 응고 인자 문제이다. 전자의 경우 출혈이 문제가 되는 상황이라면 프로타민으로 헤파린을 중화시켜서 지혈 효과를 볼 수 있다. INTEM, HEPTM 두 검사에서 모두 CT가 연장되어 있지만 EXTEM은 정상이라면 이 때 결핍된 것은 내인성 경로에 관여하는 응고인자인 VIII, IX, X, XII 중에 있을 것으로 추측할 수 있다. (Fig. 3) 결핍 인자를 예측할 수 있으면 응고 장애 시 신선동결혈장 대신 프로트롬빈 복합 농축액 (prothrombin complex concentrates, PCCs, 비타민 K 의존성 혈액응고인자 II, VII, IX, X 와 혈액응고 억제성분인 protein C 와 protein S 함유) 등의 성분 농축제를 사용할 수 있으나 유감스럽게도 국내에는 아직 시판되지 않는다.

한가지 유의하여야 할 점은 이 검사법이 출혈에 대한 양성예측도(positive predictive value)가 높은 편이고, 특이도가 낮은 편이라는 점이다[48]. 따라서 점탄성 응고 검사 결과 수치만을 보고 응고 장애를 진단하고 치료하는 것은 지양해야 한다.

Table 3. Reference values of the ROTEM parameters

Clotting time CT (s)	Clot formation time CFT (s)	Amplitude x mins after CT (mm)		Maximum clot firmness MCF (mm)	Lysis index x mins after CT (%)	
		10 min A10	20 min A20		30 min CLI30	60 min CLI60
INTEM	100~240	30~110	44~66	50~71	50~72	94~100
EXTEM	38~79	34~159	43~65	50~71	50~72	94~100
HEPTM	100~240	30~110		50~72		
FIBTEM			7~23	8~24	9~25	
APTEM	38~79	34~159		50~72

Fig. 3. Interpretation examples. (A) normal patient; (B) fibrinogen deficiency; (C) platelet deficiency; (D) hyperfibrinolysis; (E) heparin influence.

4. 점탄성 응고 검사의 제한점

물론 점탄성 응고 검사법의 제한점은 있으며 이는 임상 적용 시 고려되어야 한다. 우선 검사의 정확성 문제이다. 보통 이 검사의 기본 설정값이 37°C로 되어 있으므로, 저체온 상태의 환자에서 채혈하여도 혈액 검체의 온도를 37°C 상태로 보정하고 진행되기 때문에 저체온에 따른 응고 장애는 판별하지 못한다. 전해질 불균형, 저체온 등으로 인한 응고 장애는 검사 결과에 정확히 반영되지 않으므로 급성 출혈이 지속되는 상황에서 이러한 문제는 검사 결과와 상관없이 교정이 필수이다. 혈소판 기능 저하 여부를 확인하기 위해서는 추가 검사가 필요하고, 혈관 내피 세포의 영향에 대한 정보 또한 이 검사로 알기 어렵다. 혈액 채취 후 검사 시작하기 까지의 시간이 결과에 영향을 미칠 수도 있다[49-51]. 전처치를 하지 않은 경우에는 응고 반응이 바로 시작되기 때문에 즉시 검사가 시작되어야 해서 시트르산 처리를 하는 경우가 많은데 이 검체로 언제 검사를 시작하는 것이 적절한 지는 아직 확실히 알지 못한다.

점탄성 응고 검사 결과와 기존의 표준 응고 검사 결과 사이의 일치 정도에 대해서도 논쟁의 여지가 있는데, 기존의 검사 결과와 일치하는 결과를 보인 연구들도 있지만[43,52], 상이한 결과가 보고되기도 했다[53-55]. 2015년 시행된 체계적 문헌 고찰 메타분석에서는 점탄성 응고 검사의 정확성에 의문을 제기하며 임상적으로 적용할 만한 정확성이 입증되지 않는다고 결론 내렸다[56]. 그러나 이 결과는 정확성을 검증하기 위한 표준 검사법으로 기존의 응고 검사법을 이용한 연구들을 분석하여 나온 것으로 표준 검사의 한계를 극복하는 방법으로 시행하는 점탄성 응고 검사의 정확성을 기존의 응고 검사법과 비교하는 것만으로 정확성이 떨어진다고 결론지을 수는 없을 것

으로 보인다.

또 다른 문제는 항혈전제 효과 판독이다. 고령화에 따라 혈전 질환이 증가하여 항혈전제 치료를 받는 환자가 증가하였으므로, 이에 따른 출혈 성향을 판단하는 것이 임상적으로 중요해지고 있는 실정이다. 그러나 아직 점탄성 응고 검사법으로 이러한 약제들의 효과를 제대로 파악할 수 없다. 현재 이 부분에 대해서는 검사 시약이 개발되었거나 개발 중에 있지만 잔존 약효를 정확히 파악하는 데는 한계가 있을 것으로 보인다.

더 중요한 점은 과연 이 검사법을 이용함으로써 환자의 예후를 개선시켜 줄 수 있느냐 하는 점일 것이다. 여러 연구에서 환자의 예후와 연관성을 보였으며 예후에 영향을 미치는 수혈량을 유의하게 줄여주었다고 발표되었지만, 실제로 이 검사법을 이용한 처치로 예후 개선 효과를 보았다는 결과는 아직 찾아보기 힘들다. 심혈관 수술 환자 3865명을 대상으로 한 후향적 연구에서 점탄성 응고 검사법을 함께 사용하였을 때 혈액제제 수혈 및 혈전색전증이 감소하였지만, 사망률에는 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다[57]. 2014년 발표된 체계적 문헌 고찰에서도 조기 외상성 응고병증을 진단하는 데에 점탄성 응고 검사의 사용이 수혈을 예측할 수는 있지만, 사망률과 다른 중요한 예후에는 영향을 주지 않을 수 있다고 결론지었다[58]. 대량 출혈 환자에서 점탄성 응고 검사법의 이득과 해로움을 평가하고자 시행한 체계적 문헌 고찰에서는 기존의 응고 검사법과 비교했을 때 점탄성 응고 검사법이 출혈을 유의하게 줄였다고 볼 수 없다고 결론짓기도 하였다[59]. 환자의 예후에 영향을 미치는 인자가 너무 복잡적이며 점탄성 응고 검사법의 효용성을 볼 수 있는 무작위 전향적 연구가 적은 것도 아직 확실한 결론을 내리기 어렵게 만드는 요인이 될 것이다.

결론

검사 방법의 발전은 치료의 발전으로 이어질 수 있다. 아직 표준 검사법으로 볼 수는 없으나 혈액 관리를 위한 근래의 지침에 응고 상태 평가를 위해 점탄성 응고 검사법의 시행이 권장되고 있다[5,60,61]. 현장 현시 검사로서 응고의 시작뿐 아니라 혈전의 강도와 유지 능력을 볼 수 있는 이 혈액 응고 검사법의 적용은 학문적으로나 임상적으로 매우 필요한 일이라고 생각된다. 점탄성 응고 검사법은 기존 응고 검사법보다 응고 장애 발생에 민감하게 반응하여 더 신속한 처치가 가능하게 한다. 이는 외상이나 수술 환자에서 출혈을 줄여주는 효과를 줄 뿐 아니라 수혈 감소 효과도 줄 수 있다. 또한 ROTEM의 적용은 부족한 응고 성분 파악에 도움을 주어 성분별 보충이 가능하게 하는 이점도 줄 수 있다. 따라서 외상이나 수술 환자에서 환자혈액관리에 점탄성 응고 검사를 활용함으로써 환자의 예후 개선 효과를 볼 수 있을 것으로 기대된다.

요약

점탄성 응고 검사법은 전혈 검사법으로 혈장 성분뿐 아니라 응고 과정의 세포 기반 측면까지 동시에 볼 수 있는 방법이다. 프로트롬빈시간이나 활성화부분트롬보플라스틴시간과 같은 기존의 응고 검사법과 달리 이 검사는 현장 현시 검사로 즉시 시행할 수 있다. 점탄성 응고 검사법은 사망률 등의 예후 예측 인자이고, 응고 장애를 좀 더 예민하게 감지하여 결과적으로 출혈을 줄여주는 효과를 줄 수 있다. 점탄성 응고 검사 결과를 이용한 수혈 전략이 수혈 요구량을 줄여주었다고 보고되기도 하였다. 아직 이 방법의 정확성과 신뢰도에 대한 우려가 있기도 하지만, ROTEM 등

의 점탄성 응고 검사법은 환자혈액관리에 응용하는 것은 유용할 것이다.

감사의 글

대한환자혈액관리학회

References

1. 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 Syst Rev* 2016;10:CD002042
2. Turan A, Yang D, Bonilla A, Shiba A, Sessler DI, Saager L, et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2013;60:761-70
3. Yang M, Kim HS, Lee JM, Jung J, Choi SJ, Lim J. Evaluation of hemoglobin trigger and appropriateness of perioperative red cell transfusion in surgical departments. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:151-8
4. 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;377:2133-44
5. 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;316:2025-35
6. Kougias P, Sharath S, Barshes NR, Chen M, Mills JL Sr. Effect of postoperative anemia and baseline cardiac risk on serious adverse outcomes after major vascular interventions. *J Vasc Surg* 2017;66:1836-43
7. Bodewes TCF, Pothof AB, Darling JD, Deery

- SE, Jones DW, Soden PA, et al. Preoperative anemia associated with adverse outcomes after infrainguinal bypass surgery in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2017;66:1775-85.e2.
8. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279-85
9. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69-73
10. Plotkin AJ, Wade CE, Jenkins DH, Smith KA, Noe JC, Park MS, et al. A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S64-8
11. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:267-74
12. Johansson PI, Stissing T, Bochen L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:45
13. Mallett SV. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation (TEG/ROTEM) in patients with liver disease and during liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:527-37
14. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG[®]): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:29
15. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997;42:716-20; discussion 720-2.
16. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100:792-7
17. Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011;37:572-82
18. Pezold M, Moore EE, Wohlaue M, Sauaia A, Gonzalez E, Banerjee A, et al. Viscoelastic clot strength predicts coagulation-related mortality within 15 minutes. *Surgery* 2012;151:48-54
19. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47
20. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 2010;376:3-4
21. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015;19:83
22. Watters JM, Sambasivan CN, Zink K, Kremenevskiy I, Englehart MS, Underwood SJ, et al. Splenectomy leads to a persistent hypercoagulable state after trauma. *Am J Surg* 2010;199:646-51
23. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51:293-310
24. O'Keeffe SD, Davenport DL, Minion DJ, Sorial

- EE, Endean ED, Xenos ES. Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 2010;51:616-21, 621.e1-3.
25. Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011;71:407-14; discussion 414-7.
26. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmugge M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth* 2012;108:36-41
27. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009;67:221-7; discussion 228-30.
28. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39:2652-8
29. Woolley T, Midwinter M, Spencer P, Watts S, Doran C, Kirkman E. Utility of interim ROTEM® values of clot strength, A5 and A10, in predicting final assessment of coagulation status in severely injured battle patients. *Injury* 2013;44:593-9
30. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, Barnett C, Haenel J, Le T, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146:764-72; discussion 772-4.
31. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackbourne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang* 2011;101:44-54
32. Kang SY, Lee WI, Suh JT. Investigation of appropriate transfusion of fresh frozen plasma. *Korean J Blood Transfus* 1999;10:5-12
33. Sambasivan CN, Kunio NR, Nair PV, Zink KA, Michalek JE, Holcomb JB, et al. High ratios of plasma and platelets to packed red blood cells do not affect mortality in nonmassively transfused patients. *J Trauma* 2011;71(2 Suppl 3):S329-36
34. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011;51:62-70
35. Jeger V, Willi S, Liu T, Yeh DD, De Moya M, Zimmermann H, et al. The rapid TEG alpha-angle may be a sensitive predictor of transfusion in moderately injured blunt trauma patients. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:821794
36. Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:255-6; discussion 262-3.
37. Nystrup KB, Windeløv NA, Thomsen AB, Johansson PI. Reduced clot strength upon admission, evaluated by thrombelastography (TEG), in trauma patients is independently associated with increased 30-day mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:52
38. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* 2011;15:R265
39. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hoch-

- leitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry- guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83
40. Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28: 2033-41
41. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM[®] assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study'. *Br J Anaesth* 2011;107:378-87
42. Schöchl H, Maegele M, Solomon C, Görlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:15
43. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock* 2013;39:45-9
44. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51
45. Schöchl H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 2010;65:199-203
46. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14:R55
47. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, Hirsh AL, Bennett-Guerrero E. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100: 1576-83
48. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017;119:402-10
49. Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnicki M, Popovic D, Pasch T, et al. Citrate storage affects Thrombelastograph analysis. *Anesthesiology* 2000;92:1242-9
50. Johansson PI, Bochen L, Andersen S, Viuff D. Investigation of the effect of kaolin and tissue-factor-activated citrated whole blood, on clot-forming variables, as evaluated by thromboelastography. *Transfusion* 2008;48:2377-83
51. White H, Zollinger C, Jones M, Bird R. Can Thromboelastography performed on kaolin-activated citrated samples from critically ill patients provide stable and consistent parameters? *Int J Lab Hematol* 2010;32:167-73
52. 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;256:476-86
53. Ågren A, Wikman AT, Holmström M, Östlund A, Edgren G. Thromboelastography (TEG[®])

- compared to conventional coagulation tests in surgical patients--a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:214-20
54. Agren A, Wikman AT, Ostlund A, Edgren G. TEG[®] functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels. *Anesth Analg* 2014; 118:933-5
55. Gauss T, Hamada S, Jurcisin I, Dahmani S, Boudaoud L, Mantz J, et al. Limits of agreement between measures obtained from standard laboratory and the point-of-care device Hemochron Signature Elite[®] during acute haemorrhage. *Br J Anaesth* 2014;112:514-20
56. 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; (2):CD010438
57. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91
58. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG[®]) and rotational thromboelastometry (ROTEM[®]) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* 2014;18:518
59. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD007871
60. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208
61. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives: chapter 5 human albumin - revised. *Transfus Med Hemother* 2016;43:223-32