

국산 제2세대 혈소판보존용 혈액백의 평가

한 규 섭, 김 문 정*, 김 현 옥*

서울대학교 의과대학 임상병리과학교실, 연세대학교 의과대학 임상병리과학교실*

= Abstract =

Evaluation of a domestic second generation platelet storage container

Kyou Sup Han, M.D., Mun Jeong Kim, M.D.*, and Hyun Ok Kim, M.D.*

Department of Clinical Pathology, Seoul National University College of Medicine,
Yonsei University College of Medicine*, Seoul, Korea

Background : Polyvinyl(PVC) plastic container plasticized with di-(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP) has been used for the storage of platelet concentrates for five days in Korea. Authors evaluated a second generation platelet storage container plasticized with tri(2-ethylhexyl) phthalate(TOTM) which was recently produced by Green Cross Medical Corp.(Korea).

Methods : 30 units of platelet concentrates were stored in TOTM-PVC container at 22' C in a flatbed agitator. Samples were taken at day 1,3,5, and 7 from the containers and tested for platelet count, MPV, PDW, pH, HCO_3^- , LDH, lactate, hypotonic shock response and β -thromboglobulin(β -TG). Electron microscopic examination was also performed.

Results : The number and functions of platelets were well preserved during storage. pH was maintained above 6.8 and any evidence for platelet activation was minimal.

Conclusion : The TOTM-PVC second generation platelet storage container recently produced by the Green Cross Medical Corp.(Korea) was able to preserve platelets for at least five days without significant storage lesions. (Korean J Blood Transfusion 9(2) : 253-258, 1998)

Key words: PVC-TOTM, Tri(2-ethylhexyl) phthalate, Second generation platelet storage container

책임저자 : 한 규 섭 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 임상병리과
TEL : 760-3519 FAX : 762-9411

서 론

현재 우리 나라에서는 농축혈소판을 제조후 48시간 이내에 사용하여야 하며 연장보존이 가능한 재질의 백에 보존된 경우 5일까지 연장하여 사용할 수 있다. 국내에서는 di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)를 가소제로 사용한 제1세대 폴리염화비닐(polyvinyl chloride; PVC) 백을 얇게 제조함으로써 산소투과성을 높인 녹십자의료공업(주)의 혈소판보존백을 5일 보존용 혈소판백으로 인정하여 사용하고 있다^{1,2)}. 그러나 가소제를 사용하지 않은 polyolefin 플라스틱 백이나 가소제로서 tri-(2-ethylhexyl) trimellitate(TOTM)를 사용한 PVC 백이 제2세대 혈소판보존용 백으로 소개되어 세계적으로 널리 사용되고 있는 추세이다³⁻⁸⁾. 국내에서도 보인메디카(주)에서 개발된 TOTM-PVC 백에 대한 평가 결과 혈소판을 5일 이상 보존하는데 문제가 없는 것으로 보고된 바 있다⁹⁾. 본 연구는 녹십자의료공업(주)가 새로이 개발한 TOTM-PVC백이 혈소판의 장기 보존에 적합한지를 판단하고자 시행되었다.

연구재료 및 방법

TOTM-PVC 혈액백에 채혈된 30단위의 농축혈소판을 대한적십자사 서부혈액원으로부터 구입하여 22°C에서 혈소판혼합기에 보존하면서 제조후 제1일, 3일, 5일 및 7일에 소량의 검체를 취하여 검사를 시행하였다. 검사 항목은 혈소판수, 평균혈소판용적(MPV), 혈소판분포폭(PDW), pH, HCO_3^- , LDH, lactate, 저장성숙반응(hypotonic shock response), β -thromboglobulin(β -TG)였으며 전자현미경 관찰을 시행하였다.

대부분의 검사들은 이미 보고된 방법들에 의해 시행하였으며 β -TG는 프랑스 Diagnostica Stago사의 Asserachrom β -TG를 이용하여 효소면역측정법으

로 검사하였다¹⁰⁻¹²⁾. 농축혈소판 1 mL를 혈소판활성억제제와 항응고제가 포함된 DiaTube H(Becton Dickinson, England)에 분주하고 4°C에서 30분간 400g에서 원심 침전시켜 혈소판이 완전히 제거된 혈장을 취하였다. β -TG에 대한 항체가 부착된 microwell에 혈장을 분주하고 peroxidase가 결합된 항- β -TG 항체를 가한 뒤 기질(ortho-phenylene-diamine; OPD)를 첨가하여 흡광도를 측정하였다.

결 과

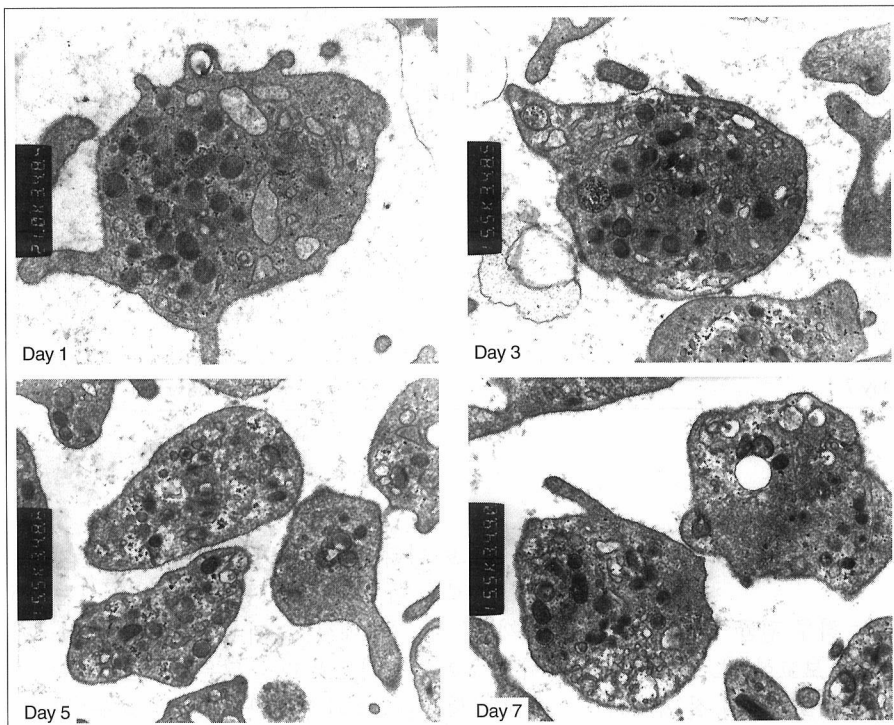
Table 1은 TOTM-PVC백에 보존된 농축혈소판의 검사 소견을 보인 것이다. 채혈후 1일째의 혈소판수는 평균 $1.3 \times 10^6/\mu\text{L}$ 였으며 하루에 1% 정도의 감소를 보여 채혈후 7일째에는 원래 값의 94% 정도였다. 평균혈소판용적(MPV)과 혈소판분포폭(PDW)은 시간이 지남에 따라 점차 증가하여 채혈후 5일째에는 9%까지 증가되었으나 채혈후 7일째에는 다시 다소 감소되는 경향을 보였다. pH는 제1일에 7.22였으며 제5일까지 7.0에 가까운 수치를 유지하였으며 제7일에 6.84로 5% 정도 감소되었다. HCO_3^- 는 보존기간 중 하루에 10% 정도의 감소를 보여 제7일에는 원래 값의 35% 정도가 되었다. LDH는 제3일까지 거의 변화를 보이지 않다가 제5일에는 39%, 제7일에는 80%의 증가를 보였다. Lactate는 제3일에 73%의 증가를 보였고 제5일에는 109%, 제7일에는 148%의 증가를 보였다. 저장성숙반응은 제3일에는 5%의 감소를 보였고 제5일에는 14%의 감소를 보였으나 그 이후에는 변화를 보이지 않았다. β -TG 값은 제3일에 85%로 감소되었으나 제5일까지 그 값을 유지하다가 제7일에 73%로 감소된 것으로 나타났다. Fig.1은 저장에 따른 혈소판형태의 변화를 전자현미경 촬영한 것으로서 α 과립 및 전자조밀 과립들이 보존에 따라 수적으로 감소는 되지만 비교적 잘 유지되는 것으로 나타났다.

Table 1. Changes in laboratory findings during storage of 30 units of platelet concentrates.

	Day1	Day3	Day5	Day7
Platelet count($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1366 $\pm$ 415 (100%)	1337 $\pm$ 361 (98%)	1313 $\pm$ 371 (96%)	1288 $\pm$ 381 (94%)
MPV(fL)	7.5 $\pm$ 0.6 (100%)	7.7 $\pm$ 0.8 (103%)	8.2 $\pm$ 0.8 (109%)	8.1 $\pm$ 0.7 (108%)
PDW(fL)	8.7 $\pm$ 1.0 (100%)	8.8 $\pm$ 1.5 (101%)	9.5 $\pm$ 1.5 (109%)	9.1 $\pm$ 1.3 (105%)
pH	7.22 $\pm$ 0.10 (100%)	6.99 $\pm$ 0.15 (97%)	6.98 $\pm$ 0.14 (97%)	6.84 $\pm$ 0.16 (95%)
HCO ₃ ⁻	15.5 $\pm$ 1.4 (100%)	12.8 $\pm$ 2.3 (83%)	9.1 $\pm$ 2.1 (59%)	5.5 $\pm$ 1.7 (35%)
LDH(IU/L)	163 $\pm$ 35 (100%)	164 $\pm$ 39 (101%)	226 $\pm$ 133 (139%)	294 $\pm$ 230 (180%)
Lactate(mmol/L)	8.0 $\pm$ 2.3 (100%)	13.8 $\pm$ 3.5 (173%)	16.7 $\pm$ 2.8 (209%)	19.8 $\pm$ 2.5 (248%)
HSR(%)	66.5 $\pm$ 12.7 (100%)	62.9 $\pm$ 12.7 (95%)	57.1 $\pm$ 11.9 (86%)	56.8 $\pm$ 10.5 (85%)
β -TG(IU/mL)	440 $\pm$ 15 (100%)	374 $\pm$ 34 (85%)	379 $\pm$ 15 (86%)	319 $\pm$ 32 (73%)

Values are expressed as mean $\pm$ SD

HSR: Hypotonic shock response

 β -TG: β -thromboglobulin**Fig. 1.**

Electron microscopic findings of platelets stored in domestic TOTM-PVC container. The alpha granules and electron dense granules are relatively well preserved during storage.

Table 2. In vitro data for platelet storage reported in Korea

Author		Kim ³⁾	Kim ³⁾	Kim ¹⁾	Han ²⁾	Choi ⁹⁾	This Study
Year		1991	1991	1991	1992	1997	1998
Storage bag		Polyolefin	TOTM	DEHP	DEHP	TOTM	TOTM
n		9	7	10	7	20	30
Platelet count	Day 0-1	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Day 2-3	100%	85%	95%	99%		98%
	Day 5	85%	85%	107%	94%	97%	96%
	Day 7					84%	94%
MPV	Day 0-1			100%	100%	100%	100%
	Day 2-3			100%	99%		103%
	Day 5			131%	126%	92%	109%
	Day 7					92%	108%
PDW	Day 0-1			100%	100%	100%	100%
	Day 2-3			98%	99%		101%
	Day 5			100%	109%	98%	109%
	Day 7					97%	105%
pH	Day 0-1	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Day 2-3	99%	103%	99%	97%		97%
	Day 5	97%	101%	93%	90%	100%	97%
	Day 7					97%	95%
HCO ₃ ⁻	Day 0-1				100%	100%	100%
	Day 2-3				65%		83%
	Day 5				18%	46%	59%
	Day 7					23%	35%
LDH	Day 0-1			100%		100%	100%
	Day 2-3			171%			101%
	Day 5					159%	139%
	Day 7					241%	180%
Lactate	Day 0-1					100%	100%
	Day 2-3						173%
	Day 5					174%	209%
	Day 7					198%	248%
HSR	Day 0-1					100%	100%
	Day 2-3						95%
	Day 5					60%	86%
	Day 7					38%	85%

HSR:Hypotonic shock response

고 안

본 연구 결과 혈소판수는 하루 평균 1% 정도의 감소를 보여 1991년 김 등이 보고한 PL-732™ 이나 PL-1240™ 백에 비하여 혈소판수가 잘 유지되

는 것으로 나타났다³⁾. 1997년 최 등이 국산 제2세대 보존백을 이용하여 보고한 결과에 비해서는 제5일까지는 본 연구에서, 그 이후에는 최 등의 연구에서 혈소판수의 감소가 다소 많은 것으로 나타났다⁹⁾. 평균혈소판용적과 혈소판분포폭은 최 등의 연구

에서는 보존에 따라 다소 감소되는 경향을 보인 반면 본 연구에서는 점차 증가되는 대조를 보였다. 농축혈소판의 pH는 제2세대 혈소판보존백을 사용한 김 등 및 최 등의 국내보고들보다는 다소 빨리 감소되었으나 제5일까지는 7.0 수준을, 제7일까지도 6.8 이상을 유지하여 현재 사용되고 있는 녹십자의료공업(주)의 DEHP 백을 이용한 김 등 및 한 등의 보고에 비하여 pH가 잘 유지되는 것으로 나타났다^{1,2)}. HCO_3^- 의 감소 및 LDH의 증가는 그간의 국내 보고들 보다 적었으며 저장성숙반응도 잘 유지되는 것으로 나타났다. Lactate 치는 본 연구에서 최 등의 결과보다 저 증가되는 것으로 나타났는데 PL-1240™ TOTM 백을 이용하여 보존 3일에 원래 값의 249%로, 제5일에는 원래 값의 384%로 증가되었다는 외국의 보고를 참조하면 좋은 성적으로 생각된다⁸⁾. β -TG는 혈소판이 활성화되면 혈소판의 α 과립으로부터 유리되므로 혈소판 활성화의 지표로 이용된다^{11,12)}. 본 연구에서 저장에 따라 β -TG 값이 오히려 감소된 것으로 나타났는데 이는 측정시 조작상의 문제로 혈소판이 활성화되어 제1일의 값이 높게 측정된 것으로 해석되며 적어도 보관 중 혈소판의 활성화가 심하지는 않다는 의미 정도로 판단된다. 이상의 결과를 종합하면 녹십자의료공업(주)에서 개발한 제2세대 혈소판보존용 TOTM 백은 혈소판의 5일 보존에 적합한 것으로 평가되었다.

요 약

배경 : 국내에서는 농축혈소판을 5일까지 보존하여 사용할 수 있는데 di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)를 가소제로 사용한 플라스틱(PVC) 백을 얇게 제조한 제품이 주로 이용되고 있다. 본 연구는 국내에서 tri(2-ethylhexyl) trimellitate(TOTM)을 가소제로 사용하여 국내에서 새로 개발된 제2세대 혈소판보존용 혈액백의 혈소판보존능을 평가하고자 시행되었다.

방법 : 녹십자의료공업(주)에서 제조한 TOTM-PVC 백에 30단위의 농축혈소판을 7일간 보존하면서 제1일, 제3일, 제5일 및 제7일에 혈소판수, 평균 혈소판용적(MPV), 혈소판분포폭(PDW), pH, HCO_3^- , LDH, lactate, 저장성숙반응(hypotonic shock response), β -thromboglobulin(β -TG)를 측정하였으며 전자현미경 관찰을 시행하였다.

결과 : 시행한 모든 검사소견상 보존기간 중 혈소판수와 기능이 잘 유지되는 것으로 나타났으며 pH도 6.8 이상으로 유지되었으며 혈소판활성화의 증거도 없었다.

결론 : 녹십자의료공업(주)에서 제작한 TOTM-PVC 제2세대 혈소판보존용 혈액백은 혈소판을 실온에서 혼주하며 5일간 저장하여 사용하기에 적합하였다.

참고문헌

1. 김상인, 한규섭. 5일보존 혈소판의 생체외 기능 및 수혈후 생존능. 대한수혈학회지 1991;2:161-8
2. 한란희, 서장수, 김남경, 김재식, 송달효. CDPA-1 혈소판농축액의 보존기간에 따른 혈소판 성상 및 기능. 대한수혈학회지 1992;3:143-150
3. 김상인, 한규섭, 조한익, 오영철, 김기홍. 5일보존 혈소판농축액의 평가. 대한수혈학회지 1991;2:29-36
4. Murphy S, Kahn RA, Holme S, Phillips GL, Sherwood W, Davisson W, Buchholz DH. Improved storage of platelets for transfusion in a new container. Blood 1982;60:194-200
5. Simon TL, Nelson EJ, Carmen R, Murphy S. Extension of platelet concentrate storage. Transfusion 1983;23:207-12
6. Snyder EL, Ezekowitz M, Aster R, Murphy S, Ferri P, Smith E, Rzaad L, Davisson W,

- Pope C, Kakaiya R, Buchholz DH. Extended storage of platelets in a new plastic container. II. In vivo response to infusion of platelet stored for 5 days. *Transfusion* 1985;25:209-14
7. Hogge DE, Thompson BW, Schiffer CA. Platelet storage for 7 days in second-generation blood bags. *Transfusion* 1986;26:131-5
8. Turner VS, Mitchell SG, Kang SK, Hawker RJ. A comparative study of platelets stored in polyvinyl chloride containers plasticized with butyryl trihexyl citrate or triethylhexyl trimellitate. *Vox Sang* 1995;69:195-200
9. 최현식, 장순희, 이난영, 서장수, 이원길, 김재식, 전동석, 김종규, 송달효. 국산 제2세대 혈소판 보존백을 이용한 5일 보존 혈소판농축액의 평가. *대한임상병리학회지* 1997;17:173-82
10. Kim BK, Baldini MG. The platelet response to hypotonic shock. Its value as an indicator of platelet viability after storage. *Transfusion* 1973;14:130-8
11. 김문정, 정재림, 신정원, 이정운, 김현옥. 성분채집혈소판에서의 혈소판 활성화 및 저장 중 발생하는 손상의 평가. *대한수혈학회지* 1997;8:211-9
12. Snyder EL. Release of β -thromboglobulin during storage of platelet concentrates. *Vox Sang* 1981;40:115-6