

단일 기관에서의 수혈관련 급성폐손상 증례보고 및 새로운 진단 기준에 대한 고찰

이광섭 · 김신영 · 노주혜 · 최승준 · 김현옥

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Case Series of Transfusion-Related Acute Lung Injury in a Tertiary Hospital and a Practical Comparison with the New Diagnostic Criteria

Kwang Seob Lee, Sinyoung Kim, Juhye Roh, Seung Jun Choi, Hyun Ok Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is defined as acute respiratory distress syndrome with non-cardiogenic pulmonary edema caused by transfusion. It occurs only rarely but could result in patient mortality. TRALI has been declining since the successful adoption of TRALI risk mitigation strategies in several countries. The new diagnostic criteria were suggested in 2019 based on the knowledge and experience gained throughout the last decade. This article integrated a series of TRALI cases diagnosed in a tertiary hospital while reviewing each case based upon the new diagnostic criteria.

Methods: Among the reported transfusion adverse reactions that occurred from March 2013 to June 2019, seven TRALI cases were recruited for this study. Each case was retrospectively reexamined with its clinical condition and transfusion history. The diagnosed cases were classified into TRALI subtypes newly suggested in the 2019 version.

Results: The mean time interval to adverse reaction was 117 minutes (range: 7~370 minutes) and all satisfied the condition of hypoxemia and bilateral pulmonary infiltrations. The transfused blood components were apheresis platelets in three cases, platelet concentrates in one case, red blood cells in one case and combinations of different products in two cases. Five cases were diagnosed as possible TRALI, and all five cases were diagnosed as TRALI type 2 (2019 criteria).

Conclusion: In our center, seven patients were diagnosed TRALI during the last 6 years. Screening more TRALI patients according to the new criteria, along with investigating the patients' clinical characteristics, transfused blood components, treatments and integrated research, will facilitate Korean research on this field of medicine. (*Korean J Blood Transfus* 2019;30:219-229)

Key words: Transfusion adverse reaction, Transfusion-related acute lung injury, Diagnostic criteria

Received on August 12, 2019. Revised on September 27, 2019. Accepted on October 3, 2019

Correspondence to: Sinyoung Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-2452, Fax: 82-2-364-1583, E-mail: sykim@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2609-8945>

© 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 © 2019 The Korean Society of Blood Transfusion

서 론

수혈이상반응은 수혈전파성감염과 비감염성 수혈이상반응으로 구분된다. 이 중 수혈전파성감염은 헌혈자에 대한 문진 강화와 감염성 질환에 대한 선별검사법의 발전과 더불어 크게 감소하였다[1]. 비감염성 수혈이상반응에는 발열성비용혈 수혈반응, 알레르기성반응, 지연성용혈수혈반응 등이 포함되는데, 가장 흔하게 볼 수 있는 발열성 비용혈수혈반응과 알레르기성반응은 보존적 치료를 통해 호전되며 환자의 예후에 큰 영향을 끼치지 않는다[2]. 하지만, 수혈관련 급성폐손상(transfusion-related acute lung injury, TRALI) 및 수혈관련 순환량과다(transfusion-associated circulatory overload, TACO)는 호흡부전과 동반되어 수혈이상반응에 의한 가장 높은 사망률 및 질병이환률을 보여 지속적인 주의가 필요한 상황이다[3-5].

TRALI는 수혈 중 또는 수혈 후 수시간 이내에 발생하는 급성 호흡곤란, 저산소혈증(hypoxemia) 등의 호흡기 증상과 함께 폐부종으로 인한 양측 성 폐 침윤 소견으로 의심할 수 있으며, 발병원인을 설명하는 가설로서 현재는 'Two-hit 모델'이 인정받고 있다[6,7]. Two-hit 모델의 first-hit은 환자의 전신 상태가 급성폐손상(acute lung injury)이 일어나기 쉬운 상태임을 뜻하는 것으로, 외상, 염증이나 감염에 의하여 폐 내피세포에 초회민감 호중구(primed neutrophil)가 결합되어 있는 상태를 말한다[7-9]. Second-hit은 혈액제제 내의 매개체에 의하여 폐 내피세포 및 호중구가 활성화되어 모세혈관의 투과성이 증가하여, 이에 따라 폐부종이 발생한다. 혈액제제 내의 매개체가 항-human neutrophil antigen (HNA) 항체 또는 항-human leukocyte antigen (HLA) 항체인 경우를 항체매개 수혈관련 급성폐손상(antibody-mediated TRALI)으로 분류하며, 생리활성지질(bioactive lipids)이

나 사이토카인과 같은 전염증성 매개체(proinflammatory mediators)에 의한 경우를 비항체매개 수혈관련 급성폐손상(non-antibody-mediated TRALI)으로 각각 구분한다[8-11].

비항체매개 수혈관련 급성폐손상보다는 항체 매개 수혈관련 급성폐손상이 더 흔하고, 항-HNA 항체 및 항-HLA 항체가 주로 임신력이 있는 여성 헌혈자에서 검출되어, 수혈용 혈장제제는 남성 헌혈자의 혈액 위주로 공급하는 TRALI 예방정책을 2003년 영국에서 최초로 도입한 아래 많은 국가에서 적용하였다[12]. 이와 같은 TRALI 예방정책에 따라 혈장제제에 의한 TRALI 발생은 감소하였고, 이후로 TRALI 예방정책은 더욱 강화되어 미국의 경우 전혈, 혈장제제 및 성분채혈혈소판제제는 남성, 임신력이 없는 여성, HLA 항체 검사 음성인 여성으로부터 헌혈된 혈액만 공급되고 있다[13,14]. 국내의 경우, 대한적십자사에서는 2009년부터 모든 수혈용 혈장제제는 남성 헌혈 혈액만을 공급하고 있다. 또한, 여성 헌혈자의 문진 시 임신력을 확인하고 임신력이 있는 여성의 경우, 혈소판성분채혈을 시행하지 않고 있다.

대한수혈학회가 위탁운영하는 수혈안전감시 보고서에 따르면 2008년부터 2017년까지의 10년간 총 49건의 TRALI 의심사례가 보고된 바 있으며, 14건의 TRALI 발생사례가 각종 학회지를 통하여 국내 보고된 바가 있다[15]. 국내 TRALI 연구 활성화를 위해 TRALI 환자의 특성, 수혈된 혈액 제제, 처치 등을 종합하여 검토하는 것은 꼭 필요한 과정이며, 따라서 본 연구에서는 2013년부터 현재까지 일개 상급종합병원에서 발생한 TRALI 사례를 종합하여 보고하고, 2019년 새롭게 제시된 TRALI의 진단기준에 맞춰 사례를 분석하고 고찰하고자 한다.

대상 및 방법

1. 수혈이상반응 자료의 수집, 특정 및 보고

본 기관은 서울에 위치한 상급종합병원으로 2013년 3월부터 수혈이상반응의 발생여부와 관계없이 수혈이 시행된 모든 환자의 수혈이상반응과 관련된 증상을 전자의무기록에 의무적으로 입력하도록 하는 정책을 시행하고 있다[16]. 입력된 수혈이상반응과 관련된 증상은 때 근무일마다 혈액은행 담당 진단검사의학 전문의가 검토하고, 필요한 경우 추가적인 의무기록 조사 및 혈액검사를 통하여 수혈이상반응을 특정하고 있다. 이와 별도로 환자의 생체 징후를 악화시키는 등의 수혈이상반응이 발생하는 경우, 각 임상과에서는 이에 대한 원인조사를 혈액은행으로 의뢰하고, 이를 혈액은행 담당 진단검사의학과 전문의가 검토하여 수혈이상반응을 특정하여 해당 임상의에게 회신하고 있다. 위의 수혈이상반응이 특정되고, 중등도 이상의 중증도를 보이는 경우에 한하여 선별적으로 한국혈액안전감시체계에 보고하고 있다.

2. 연구대상 수집 및 분석

2013년 3월부터 2019년 6월까지 수집된 수혈이상반응 분석자료 중 기준 Canadian Consensus Conference on TRALI (CCC)의 TRALI 진단 기준[17]에 따라 진단된 7명의 환자를 연구대상으로 선정하였다. 후향적 전자의무기록 조사를 통하여 연구 대상의 수혈력, 수혈이상반응 및 수혈 전후의 임상적 이력을 취합하고 CCC의 TRALI 진단 기준에 따라 분석하였다. 또한, 2019년 AABB와 International Society for Blood Transfusion (ISBT)에서 추천된 2명을 포함한 10명의 TRALI 전문가로 구성된 패널에서 새롭게 제안한 TRALI 진단 기

준안[18]에 따라 각 증례를 재분석하였다(Table 1).

결과

2013년도 3월부터 2019년 6월까지 총 7건의 TRALI 의심 사례를 확인할 수 있었으며, 각 사례의 간단한 임상적 소견은 Table 2에 정리하였다. 총 7명의 환자 중에서 6명은 전형적인 호흡곤란 증상을 보였으며, 나머지 1명의 환자에서는 심한 오한과 함께 빈맥을 호소하였다. 이와 같은 수혈이상반응은 수혈 시작 이후 평균 117분(최소 7분, 최대 370분)에 발생하였다. 모든 환자들에게서 산소포화도 감소를 비롯한 임상적인 저산소혈증과 흉부방사선촬영상 양측성 폐침윤이 관찰되었다. 4명의 환자에서는 nasal cannula, rebreathing mask 등의 산소 보조 요법 후에도 저산소혈증이 지속되어 기도삽관을 시행하였다.

수혈된 혈액제제는 성분채혈혈소판제제 단독 3건, 농축혈소판제제 단독 1건 및 농축적혈구제제 단독 1건이었으며, 서로 다른 종류의 혈액제제가 4시간 이내의 간격으로 투여되어 TRALI의 원인을 특정할 수 없는 경우로 농축적혈구제제와 신선동결혈장 복합 1건, 신선동결혈장과 성분채혈혈소판제제 복합 1건이었다.

총 7건의 TRALI 의심 사례를 CCC의 TRALI 진단에 따라 분석하여, 2건은 TRALI에 합당한 소견을 보였으며, 나머지 5건은 possible TRALI로 분류되었다. Possible TRALI로 분류된 5명의 환자는 모두 급성폐손상 위험 인자를 가지고 있어, 임상증상 및 chest X-ray의 악화에 대해 시간적으로는 수혈과 연관성이 높지만 확정적인 관계를 주장할 수 없는 경우였다. 또한, possible TRALI로 분류가 되었던 환자들은 2019년 새롭게 제안된 TRALI 기준에 따라 모두 TRALI type 2로 분류가 될 수 있었다. 그 중 4명의 환자에서는 급성폐손

Table 1. Comparison of TRALI definitions between the 2004 CCC definition and the 2019 new consensus [18]

2004 CCC TRALI definition	2019 TRALI new consensus
1. TRALI	1. TRALI Type I
a. ALI	: patients who have no risk factors for ARDS and meet the following criteria
i. acute onset	a. i. acute onset
ii. hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air, or other clinical evidence of hypoxemia)	ii. hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air)
iii. bilateral infiltrate on frontal chest radiograph	iii. clear evidence of bilateral pulmonary edema on imaging (e.g., chest radiograph, chest CT, or ultrasound)
iv. no evidence of left atrial hypertension (i.e., circulatory overload)	iv. no evidence of LAH or, if LAH is present, is judged to not be the main contributor to the hypoxemia
b. no preexisting ALI before transfusion	b. onset during or within 6 hr of transfusion
c. during or within 6 hr of transfusion	c. no temporal relationship to an alternative risk factor for ARDS
d. no temporal relationship to an alternative risk factor for ALI	2. TRALI Type II
2. Possible TRALI	: patients who have risk factors for ARDS (but who have not been diagnosed with ARDS) or who have existing mild ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ of 200~300), but whose respiratory status deteriorates and is judged to be due to transfusion based on:
a. ALI	a. findings as described in categories a and b of TRALI type I, and
b. no preexisting ALI before transfusion	b. stable respiratory status in the 12 hr before transfusion
c. during or within 6 hr of transfusion	
d. a clear temporal relationship to an alternative risk factor for ALI	

Abbreviations: CCC, Canadian Consensus Conference; TRALI, transfusion-related acute lung injury; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; LAH, left atrial hypertension.

상의 위험인자(Table 3) 중 폐렴을 가지고 있었으며, 1건은 수술 후 대량출혈에 의한 저혈량성 쇼크 상태였던 환자였기 때문에 비심인성 쇼크 위험인자에 해당되었다[18].

Possible TRALI 소견을 보인 6번 증례의 경우, 수혈되었던 성분채혈혈소판제제 4단위에 대하여 서울대학교병원 진단검사의학과에 의뢰하여 Luminex법 기반의 항-HLA, 항-HNA 항체 선별검사를 시행하였으며, 1단위에서 항-HNA1a 항체 (mean fluorescence intensity: 721.4) 및 또 다른 1단위에서 항-HLA class I 항체가 양양성으로 검출되었다 (Table 4). 이는 본 증례에서 항체매개에 의한 TRALI의 발생을 시사하는 소견에 해당하였다.

이와 더불어, TRALI 소견을 보인 7번 증례는 ABO 불일치 간 이식을 위해 탈감작 목적으로 혈장교환술을 진행하고 있던 환자에서 발생하였다. 간경화를 진단받은 58세 남자 환자는 간이식 전 6차 혈장교환술을 시행하면서 대체용액으로 신선동결혈장 26단위를 사용하였고, 시술 직후 성분채집혈소판 1단위를 수혈하기 시작한 지 15분 뒤부터 산소포화도가 94%로 감소하고 산소보조요법을 필요로 하는 상태가 되었으며 익일 기도삽관을 시행하였다. 증상과의 시간적 관계를 고려하면, TRALI의 원인으로 혈장교환술 이후 수혈한 성분채집혈소판 1단위와 대체용액 신선동결혈장 26단위에 대한 가능성을 생각해볼 수 있다.

Table 2. Clinical findings of the seven cases with TRALI or possible TRALI

Case Number	Sex/ age	Diagnosis	Symptoms/ signs	Radiologic findings	Supportive treatment	Type of component (No. of transfused unit)	Time interval before the event*	TRALI diagnosis under the CCC definition	TRALI diagnosis under 2019 new consensus
1	F/29	Acute appendicitis/ Preterm labor	Dyspnea, nausea/ SpO ₂ 89%	Newly developed left pleural effusion	NC (7 L/min) → RM	PRBC (1)	7 m	TRALI -	1
2	F/78	AML	Dyspnea, fever/ SpO ₂ 88%	Multiple faint patchy consolidation in both lungs	SDP (2)	40 m	pTRALI	Suspected pneumonia	2
3	M/75	HCC/Rectal prolapse	Chilling, tachycardia/ SpO ₂ 73%	Bilateral infiltrates → Intubation	PRBC (1), FFP (3)	1 hr 30 m	pTRALI	Noncardiogenic shock	2
4	F/86	DLBCL	Dyspnea/ SpO ₂ 85%	Increased bilateral infiltrates RM (12~15 L/min) + diuretics	SDP (2)	35 m	pTRALI	Pneumonia	2
5	M/1	ATRT	Dyspnea/ SpO ₂ 85%	Increased multifocal patchy consolidations in both lungs → RM (6 L/min) + dexamethasone	Filtered PLT (6)	35 m	pTRALI	Pneumonia	2
6 [†]	F/39	AML	Dyspnea, tachycardia/ SpO ₂ 85%	GGO and consolidation in both lungs → RM (9 L/min)	SDP (2)	3 hr 35 m	pTRALI	Pneumonia	2
7	M/58	Liver cirrhosis	Dyspnea, tachycardia, fever/ SpO ₂ 94%	Aggravated GGO and consolidation in both lungs → RM (5 L/min) + diuretics → Intubation	FFP (26), SDP (1)	6 hr 10 m	TRALI -	-	1

*Time interval from the beginning of transfusion to discovered events. Diagnostic criteria include events within 6 hours from the completion of transfusion, [†]Patient described in table 4 for further investigation.

Abbreviations: CCC, Canadian Consensus Conference; ARDS, acute respiratory distress syndrome; NC, nasal cannula; RM, rebreathing mask; PRBC, packed red blood cell; TRALI, transfusion-related acute lung injury; AML, acute myeloid leukemia; GGO, ground-glass opacity; SDP, single donor platelet; pTRALI, possible transfusion-related acute lung injury; HCC, hepatocellular carcinoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; ATRT, atypical teratoid rhabdoid tumor; PLT, platelet concentrate; FFP, fresh frozen plasma.

Table 3. Comparison of ARDS risk factors between the 2004 CCC TRALI definition and the 2019 TRALI new consensus

	2004 CCC TRALI definition	2019 TRALI redefinition
Direct	Aspiration	Aspiration of gastric contents
	Pneumonia	Pneumonia
	Toxic inhalation	Inhalation injury
	Lung contusion	Pulmonary contusion
	Near drowning	Drowning
Indirect	Severe sepsis	Nonpulmonary sepsis
	Shock	Noncardiogenic shock
	Multiple trauma	Multiple trauma (multiple fractures)
	Burn injury	Severe burns
	Acute pancreatitis	Pancreatitis
	Drug overdose	Drug overdose
	Cardiopulmonary bypass	

Abbreviations: CCC, Canadian Consensus Conference; TRALI, transfusion-related acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

고찰

2004년 Canadian Consensus Conference에서 ① 급성폐손상 발생, ② 수혈 전 폐손상 없었음, ③ 수혈 종료 후 6시간 이내 발생, ④ 급성폐손상을 일으킬 다른 위험인자가 없었음의 4종류 조건을 만족할 때 TRALI를 임상적으로 진단할 수 있다고 정의하였다(Table 1) [17]. 이 중 급성폐손상은 동맥혈산소분압과 흡입산소분율의 비(PaO_2/FiO_2)가 300 mmHg 이하이거나 실내 공기에서 산소 포화도가 90%미만, 단순 흉부방사선상 양측성 폐침윤이 보이고, 좌심방고혈압의 증거가 없는 경우를 의미한다. 또한, 수혈 이외에 급성폐손상을 일으킬 수 있는 유발 요인이 존재할 경우에는

possible TRALI로 분류되어 TRALI와는 차이가 있다[17]. 해당 진단기준에서 주목해야 하는 점은 possible TRALI는 TRALI와 마찬가지로 폐손상이 없는 상태를 전제로 수혈 후 폐손상이 발생하고, 수혈 이외의 유발 위험요인을 가지고 있을 때 진단을 하도록 되어 있었다는 점이다.

급성폐손상이라는 용어가 급성호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)을 포함하는 용어임에도 불구하고 상대적으로 심하지 않은 ARDS를 지칭하는 것으로 잘못 사용되는 경우가 많았다. 2012년, 이를 수정하기 위하여 ARDS의 분류가 증상의 정도에 따라 새롭게 분류되었고, 급성폐손상이라는 용어는 경증 급성호흡곤란 증후군(mild ARDS)으로 변경되었다[19,20]. 또한 possible TRALI라는 용어가 TRALI의 진단 기준을 모두 만족하지 않는다는 것인지, TRALI의 진단기준을 모두 만족하지만 수혈 외 다른 요인에 의한 가능성이 있다는 것인지에 대하여 개념상 혼동을 주어, TRALI의 정의도 바뀌어야 될 필요성이 대두되었다. 이에 2019년 새로운 TRALI 진단기준이 제시되었고[18], 이에 possible TRALI 용어를 삭제하고, TRALI 1형과 2형으로 나누었다. 이를 통해 수혈 후 저산소혈증의 부작용이 보고된 사례를 TRALI 혹은 ARDS로 명확하게 분류하도록 유도하였다. 2019년 제안된 기준에 의하면, TRALI 1형은 기존의 TRALI와 동일하나, TRALI 2형은 possible TRALI와 달리 수혈 전에 mild ARDS를 가지고 있던 환자라도 수혈 전 12시간 이내에 안정된 호흡기계 상태였다면 수혈 후 중증 급성호흡곤란 증후군으로의 진행이 수혈에 의한 것으로 판단한다는 것이 주요 차이점이다. 또, 수혈 전 ARDS가 진단되지 않은 환자에서 ARDS 위험인자(Table 3)를 가지고 있으며, 12시간 이내에 안정적인 호흡기계 상태였다면 TRALI 2형으로 진단할 수 있다[18]. 여기서 호흡기계 상태는

Table 4. Brief history of a sixth patient of which anti-HLA and anti-HNA antibodies were investigated in donor blood components

Time	Main event	Clinical finding	Radiologic findings	Retrospective anti-HLA and anti-HNA Ab screening	
				Anti-HLA	Anti-HNA
HD #20 07:50	Non-specific	Non-specific	Small amount of bilateral pleural effusion		
HD #21 12:20~13:10	1 unit of SDP (#1) transfused	No significant transfusion reaction		Negative	HNA I a Ab positive (gray zone; MF1 721.4)
HD #21 13:10~13:50	1 unit of SDP (#2) transfused	No significant transfusion reaction		Negative	
HD #21 15:55	Patient complained dyspnea	SpO ₂ 85%, BP 149/84, PR 112, RR 22			
HD #21 17:08 ~ HD #22 10:08	Patient continuously complained dyspnea	SpO ₂ 88~100%, supportive care with oxygen supply (nasal cannula or rebreathing mask)	Newly developed GGO and consolidation in both lungs, small amount of bilateral pleural effusion		
HD #22 11:43~12:04	1 unit of SDP (#3) transfused	No significant transfusion reaction		Negative	
HD #22 12:04~12:26	1 unit of SDP (#4) transfused	SpO ₂ 87% on 9 L/min, rebreathing mask			HLA class I Ab negative
HD #22 15:28	Intubation was done	Supportive care for respiratory failure	Mildly aggravation of GGO and consolidation in both lungs		positive (gray zone)

Abbreviations: HD, hospital day; SDP, single donor platelet; BP, blood pressure; PR, pulse rate; RR, respiratory rate; GGO, ground-glass opacity; HLA, human leukocyte antigen; HNA, human neutrophil antigen; Ab, antibody; MF1, mean fluorescence intensity.

주로 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 를 이용하여 판단하지만, 이 비율은 복위위자세(prone position), 근육마비 등의 컨디션에 따라 변화하기 때문에, 임상적인 양상(호흡수, 호흡노력, 보조호흡요법 필요 유무)도 충분히 고려하는 것을 권장한다[18]. 따라서, TRALI 2형으로 진단하는 것이 possible TRALI보다 포괄적인 범위의 환자를 포함하므로 본 연구에서는 기존 진단된 possible TRALI의 환자들은 재검토 결과 모두 TRALI 2형에 속하였다.

본 기관에서는 2013년도부터 매 수혈을 시행할 때마다 담당 간호사가 부작용 증상을 포함한 수혈기록지를 빠짐없이 작성하도록 의무화하여 수혈이상반응의 기록/보고 누락을 감소시켜왔다. 수혈기록은 수혈 전, 수혈 중(특히 15분 이내), 및 수혈 후의 환자 상태의 확인을 요구하지만, 통상 수혈 종료 직후의 환자 상태 확인하여 기록하는 경우가 대부분으로, 수혈 종료 후 6시간 이내에 일어난 호흡곤란 등의 수혈이상반응은 의료진에 의하여 간과될 가능성이 높고 이에 따라 보고가 누락될 가능성을 배제하지 못한다. 따라서 TRALI 및 TACO와 같은 호흡부전을 동반하는 수혈이상반응의 신속한 진단 및 치료를 위해서는 지속적인 의료진의 교육이 필요하다. 또한, 본 연구에서 보고한 혈장교환술 중 발생하였던 TRALI 증례를 참조하여, 진단검사의학과 의사들은 일반적인 수혈 상황이 아닌 혈장교환술 중에도 TRALI가 발생할 수 있다는 것을 인지하고 있어야 한다.

본 연구는 7건의 정리된 증례 중 1건에 대하여만 혈액제제에 대한 항체검사가 실시되었다. 추가적인 항체검사가 시행된 1건의 증례(Table 2, #6)에서는 항-HNA1a 항체 및 항-HLA class I 항체가 검출되었으나, 수혈 시기와 연관성을 고려하였을 때 성분채집혈소판 제제의 항-HNA1a 항체에 의해 TRALI가 생겼을 가능성이 높은 것으로 추정된다(Table 4). 프랑스의 혈액안전감시체

계의 보고에 따르면 항-HLA 또는 항-HNA 항체가 양성인 TRALI는 전체 TRALI의 약 20%를 차지한다는 보고도 있다[21]. 2019년도 새롭게 제안된 기준에 따르면 이상반응이 보고된 혈액 제제에 대한 항체 검출은 추후 해당 항체를 가지고 있는 헌혈자의 헌혈 계획 시 유용한 참고자료가 될 수 있으므로 반드시 시행하는 것을 권고하고 있다[18]. 여기서 상기할 점은 TRALI의 진단기준에는 항체의 유무가 포함되지 않는다는 것이며, TRALI는 급성으로 진행하는 특성 때문에 빠른 진단과 치료를 요구하여 그에 따라 임상적 양상으로 진단을 하게 된다.

혈액제제 속의 항-HNA 또는 항-HLA 항체가 TRALI 발생의 원인이 된다는 것이 보고되면서 여성 헌혈자 또는 임신력이 있는 여성에 대해 채혈된 혈장 포함 제제를 수혈용 제제로 사용하지 않는 정책이 각 나라마다 도입되기 시작하였고 이는 TRALI를 감소시키는데 크게 기여하였다. 그 외에도 solvent/detergent 처리 신선동결혈장이 TRALI와 같은 비감염성 수혈부작용을 감소시킨다는 보고도 있다[22]. 그러나 항-HNA 또는 항-HLA 항체 외에도 보관시간 동안 축적되는 오래된 적혈구나 혈소판에서 생기는 생리활성물질(CD40 ligand 등)이 원인이라고 추측이 되는 경우가 TRALI의 약 20~50%를 차지한다고 알려져 있으며 세척 적혈구 혹은 혈소판을 사용하면 생리활성물질에 의한 TRALI를 감소시킬 수 있다고 알려져 있다. 하지만 다양한 원인 때문에 현재까지 완벽한 예방 방법은 없다[9,23-25].

해당 연구의 제한점으로 전수조사를 시작한 이후부터, 수혈 시작 후 호흡곤란, 산소요구량 증가 등의 임상양상을 보인 모든 환자들에 대한 추가적인 후향적 조사를 하지 못했다는 것이다. 기존 폐 손상이 있어 TRALI가 진단에서 배제되었던 사례들에 대한 TRALI 2형 진단기준 만족 여

부를 조사한다면 현재 진단기준과 새로 제시된 TRALI 기준에 대한 사례를 비교해볼 수 있을 것으로 예상된다.

결론적으로 TRALI의 빠른 진단과 처치는 환자의 생명과 직결될 수 있는 질환이므로 아직 병리적 기전에 대한 부분이 많이 밝혀지지 않았지만, 국내에서도 수혈 안전성 개선을 위해 의료기관에서는 TRALI에 대한 관심과 함께 국제적인 변화에 맞추어 더 많은 수의 환자를 포함하는 TRALI 증례를 토대로 추적 조사를 할 필요가 있을 것이다.

요약

배경: 수혈관련 급성폐손상(transfusion-related acute lung injury, TRALI)은 수혈에 의하여 발생하는 급성 비심장성 폐부종으로 발생 빈도가 낮지만, 사망에 이를 수 있는 수혈이상반응이다. TRALI의 병태생리는 꾸준히 연구되었으며 이에 따라 많은 국가에서는 다양한 TRALI 예방정책을 성공적으로 도입하였다. 국내에서는 2009년부터 수혈용 혈장제제는 남성 혈액자의 혈액만을 공급하고 있다. 지난 십 수년간의 연구와 경험을 바탕으로 최근 새로운 TRALI 진단기준이 제시되었으며 이에 본 연구에서는 일개 상급종합병원에서 발생한 TRALI 사례를 종합하여 보고하고, 새롭게 제시된 TRALI 진단기준에 따라 고찰하고자 한다.

방법: 2013년 3월부터 2019년 6월까지 수집된 수혈이상반응 분석자료 중 기존의 진단기준에 따라 TRALI로 확인된 7명의 환자를 대상으로 하였다. 전자의무기록을 후향적으로 재검토하여 과거력, 수혈력, 수혈이상반응 및 수혈 전후의 임상적 이력 등에 대해 조사하였으며 새로운 TRALI 진단기준에 맞추어 재분석하였다.

결과: 총 7명의 환자 중 6명에서 초기 증세로 호흡곤란을 호소하였으며, 나머지 1명의 환자에서는 오한과 빈맥을 주증상으로 하였다. 이와 같은 수혈이상반응 증상 발현까지는 평균 117분(최소 7분, 최대 370분)이 소요되었으며, 모든 환자에서 저산소혈증 및 양측성 폐침윤 소견이 관찰되었다. 수혈된 혈액제제는 성분채집혈소판제제 3건, 농축혈소판제제 1건, 농축적혈구제제 1건이었고, 서로 다른 혈액제제가 4시간 이내에 투여되어 원인을 특정할 수 없는 경우가 2건이었다. 총 7명의 환자 중 5명이 possible TRALI로 판단되었으며 새로운 진단기준으로는 모두 TRALI type 2에 해당하였다.

결론: 본 기관에서는 6년의 기간 동안 총 7건의 TRALI를 진단할 수 있었으며, 이는 모든 수혈행위를 대상으로 수혈이상반응을 확인하고 기록하도록 하는 정책에 따라 증가하였다. 국내 TRALI 연구의 활성화를 위하여 새로운 TRALI 진단기준에 맞추어 더 많은 환자를 검색하고, 해당 환자의 특성, 수혈된 혈액제제, 처치 등에 대한 종합적인 연구들이 시행하여 국제적인 추세에 맞추어 국가적인 TRALI 예방정책을 수립할 필요가 있다.

References

1. Dean CL, Wade J, Roback JD. Transfusion-transmitted infections: an update on product screening, diagnostic techniques, and the path ahead. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00352-18
2. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood* 2019;133:1831-9
3. Vossoughi S, Gorlin J, Kessler DA, Hillyer CD, Van Buren NL, Jimenez A, et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress. *Transfusion* 2019;59:2567-74

4. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019;133:1840-53
5. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143-53
6. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34 (5 Suppl):S124-31
7. 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
8. 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
9. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013; 382:984-94
10. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001;41:1244-8
11. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7
12. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009;49:440-52
13. Dunbar NM. Current options for transfusion-related acute lung injury risk mitigation in platelet transfusions. *Curr Opin Hematol* 2015;22:554-8
14. Otrack ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang* 2017;112:694-703
15. Chang KS, Jun DW, Kim Y, Oh H, Kang MK, Lee J, et al. A case report of transfusion-related acute lung injury induced in the patient with HLA antibody after fresh frozen plasma transfusion. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:309-15
16. Cho J, Choi SJ, Kim S, Alghamdi E, Kim HO. Frequency and pattern of noninfectious adverse transfusion reactions at a tertiary care hospital in Korea. *Ann Lab Med* 2016;36:36-41
17. 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
18. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2019;59:2465-76
19. Kim JH. New definition of acute respiratory distress syndrome. *Korean J Crit Care Med* 2013; 28:10-6
20. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82
21. Andreu G, Boudjedir K, Muller JY, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the French Hemovigilance Network from 2007 to 2013. *Transfus Med Rev* 2018;32:16-27
22. Riedler GF, Haycox AR, Duggan AK, Dakin HA. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2003;85:88-95

23. Reesink HW, Lee J, Keller A, Dennington P, Pink J, Holdsworth R, et al. Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2012;103:231-59
24. Middelburg RA, Borkent-Raven BA, Janssen MP, van de Watering LM, Wiersum-Osselton JC, Schipperus MR, et al. Storage time of blood products and transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2012;52:658-67
25. Peters AL, Vlaar APJ. Non antibody-mediated TRALI – current understanding. *ISBT Sci Ser* 2017;12:260-7