

ACD-A에 아나필락시스를 보인 환자에서 UFH을 단독으로 사용한 혈장교환술 2례

강혜인 · 김도훈 · 전동석 · 이원목 · 류남희 · 하정숙

계명대학교 동산병원 진단검사의학과

Two Cases of Successful Plasma Exchange with Unfractionated Heparin Anticoagulation in Patients Exhibiting Anaphylaxis to Acid-citrate-dextrose Formula A

Hyein Kang, M.D., Do-Hoon Kim, M.D., Dong-Seok Jeon, M.D., Wonmok Lee, M.D.,
Namhee Ryoo, M.D., Jungsook Ha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, Daegu, Korea

Plasma exchange performed with the aid of acid-citrate-dextrose formula A (ACD-A) is generally regarded as safe. However, unfractionated heparin (UFH) can serve as an anticoagulant for patients experiencing serious side effects such as anaphylaxis. No guidelines have currently been defined for the stand-alone UFH dosing during plasma exchange. We describe here two patients who developed anaphylaxis to ACD-A during plasma exchange, and we successfully used UFH as a standalone anticoagulant. The first patient was a 55-year-old man who required plasma exchange before ABO-incompatible kidney transplantation. During plasma exchange, he developed an allergic reaction. Thereafter, UFH was used as a standalone anticoagulant during four sessions of plasma exchange; the UFH (5,000 units) was added to a 500 mL normal saline bag and the UFH:whole blood ratio was maintained at 1:28. The second patient was an 80-year-old woman with steroid pulse-resistant neuromyelitis optica. She developed an allergic reaction during the first session of plasma exchange. The patient subsequently underwent five successful sessions of plasma exchange using UFH as a standalone anticoagulant. These findings may be useful when establishing a protocol for UFH as a standalone anticoagulant during plasma exchange in patients who develop an allergic reaction to citrate. (*Korean J Blood Transfus* 2020;31:55-60)

Key words: Plasma exchange, Heparin, Anticoagulation

Received on October 28, 2019. Revised on December 10, 2019. Accepted on December 24, 2019

Correspondence to: Do-Hoon Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: 82-53-258-7941, Fax: 82-53-258-4228, E-mail: kdh@dsmc.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7850>

© 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 ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

혈장교환술을 시행할 때에는 체외순환의 혈액 응고를 예방하기 위해서 항응고제 사용이 필수적이다. 주로 사용되는 항응고제는 구연산염(citrate), 구연산나트륨, 포도당이 포함된 acid-citrate-dextrose formula A (ACD-A)이며[1], 경우에 따라 헤파린을 사용하는 경우도 있다[2]. 일반적으로 ACD-A는 안전하다고 알려져 있고, 비용이 적게 들고 체내 제거율이 빠르기 때문에 혈장교환술 시 선호되는 항응고제이다[2]. 부작용은 주로 저칼슘혈증에 의해 나타나는 생리적 반응이므로 경구 또는 정주 칼슘 보충으로 예방할 수 있으며[3], 아나필락시스와 같은 심각한 부작용은 극히 드물다[4]. 심각한 부작용 때문에 ACD-A를 사용할 수 없는 경우에는 unfractionated heparin (UFH) 단독 요법 또는 UFH과 구연산염의 혼합요법이 사용될 수 있으나 UFH 단독 사용에 관해 정립된 프로토콜이 현재까지는 없다[2]. 본 기관에서는 혈장교환술 도중 ACD-A에 의해 아나필락시스 반응이 발생하여, 항응고제로 UFH를 단독으로 사용하여 성공적으로 혈장교환술을 시행한 환자 2례에 대해 보고하고자 한다.

증례

55세 남자 환자가 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis)에 의한 만성신부전으로 신장내과에서 치료 중 세 번째 신장이식을 계획하였다. 첫 번째와 두 번째 신장이식은 각각 25세와 34세에 시행하였다. 혈액형이 동일한 형제 두 명으로부터 각각 이식받았으며, 당시 수혈 후 부작용은 없었다. 이번에 신장 기증이 가능한 공여자는 배우자가 유일했는데, 환자의 혈액형은 A형, RhD 양성이었으며, 배우자는 B형, RhD 양

성이었다. 혈액검사결과는 Hb 7.1 (참고범위 12.0~18.0) g/dL, WBC 4,360 (참고범위 4,000~10,000)/ μ L, Platelet 296,000 (참고범위 130,000~400,000)/ μ L, aPTT 23.6 (참고범위 20.0~38.0)초 이었다. ABO 불일치 이식을 진행해야 했기 때문에 환자의 항 ABO 항체를 감소시키기 위해 입원하여 혈장교환술을 시행하였다. Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, USA) 장비를 이용하여 ACD-A 항응고요법을 통해 환자 혈장량의 1.0배로 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)과 5% 알부민을 1:1의 비율로 하여 격일로 시행하기로 계획하였다. 첫 번째 시행 시 환자는 전신의 가려움증을 호소하였으나 페니라민 정주 후 증상이 호전되어 계획대로 혈장교환술을 하였다. 두 번째 시행 시 시작한지 10분 후에 환자는 전신 두드러기가 발생하면서 혈압 80/40 mmHg, 산소포화도 86%로 확인되며 호흡곤란, 의식소실이 발생하였다. 혈장교환술은 즉시 중단되었고 덱사메타손(dexamethasone, 유한양행) 5 mg과 클로르페니라민(chlorpheniramine, 유한양행) 4 mg을 정주하였다. 증상은 1시간 내에 호전되었다. 아나필락시스의 원인을 찾기 위해 FFP와 구연산염에 대한 피부단자검사와 피내검사를 시행한 결과 구연산염에 대해 강한 양성을 보여 환자가 구연산염에 알레르기 반응이 있는 것으로 생각되었다. 따라서 이후 혈장교환술 시행 시 ACD-A를 대신하여 UFH를 단독 항응고제로 사용하였고, 시행 1시간 전에 시메티딘(cimetidine, 알보젠코리아) 400 mg, 몬테루카스트(montelukast, 한국엠에스디) 10 mg을 경구 복용, 프레드니솔론(prednisolone, 한림제약) 62.5 mg, 클로르페니라민(chlorpheniramine, 유한양행) 4 mg을 정주하여 전처치를 하였다. FFP에도 구연산염이 포함되어 있기 때문에 대체용액은 5% 알부민만 사용하였다. UFH로 혈장교환술을 시행시 UFH 5,000 unit을 생리식염수 500 mL

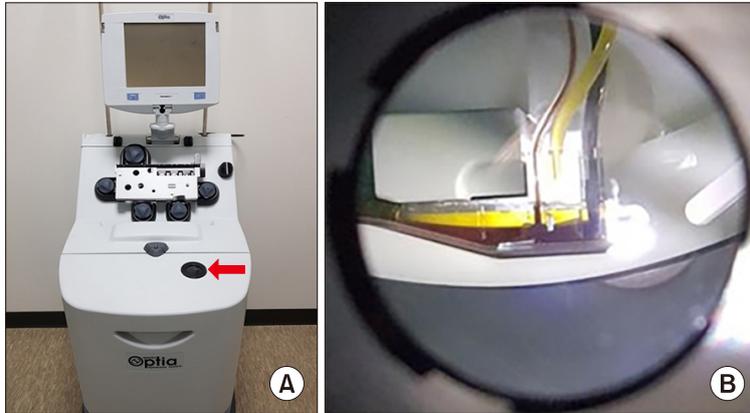


Fig. 1. (A) View port of Spectra Optia (Terumo BCT) (arrow). (B) A sailboat-shaped connector observed through the view port.

에 섞어서 UFH:전혈 비율을 1:30으로 우선 시작하였다. 필요 시 UFH 양 조절을 위해 확인창 (view port)을 통해 커넥터(connector)를 지속적으로 관찰하였다(Fig. 1). 시작 20분 후 커넥터에서 혈장과 적혈구의 경계가 거칠게 보여 혈전에 의한 것이라 생각되어 UFH 비율을 높이기 위해 UFH:전혈 비율을 1:26으로 조절하였고, 최종적으로는 1:28의 비율을 유지하였다. 이 때 혈장과 적혈구가 분리되는 경계도 매끄럽게 유지되는 것을 확인하였다. 이후 UFH:전혈 비율을 1:28로 하여 환자 혈장량의 1.5배의 혈장교환술을 2회 추가로 시행하였다. 수술 전 혈장교환술 종료 후 혈액검사 결과는 Hb 9.7 (참고범위 12.0~18.0) g/dL, WBC 15,930 (참고범위 4,000~10,000)/ μ L, Platelet 109,000 (참고범위 130,000~400,000)/ μ L, aPTT 21.3 (참고범위 20.0~38.0)초이었다. 이후 수술 후에도 class II 항 사람백혈구항원(human leukocyte antigen) 공여자특이항체(donor specific antibody)를 제거하기 위해 이와 같은 방법으로 혈장교환술을 4회 시행하였다. 환자의 수술은 성공적이었고 1년 6개월 추적관찰에서 안정적인 경과를 보이고 있다.

두 번째 증례는 80세 여자 환자로, 시신경척수

염(neuromyelitis optica)으로 신경과에서 스테로이드 흥분 치료를 받았으나 증상 호전이 없어 치료적 혈장교환술을 계획하였다. 혈액검사 결과는 Hb 14.6 (참고범위 11.0~15.0) g/dL, WBC 11,940 (참고범위 4,000~10,000)/ μ L, Platelet 102,000 (참고범위 130,000~400,000)/ μ L, aPTT 22.2 (참고범위 20.0~33.5)초이었다. Spectra Optia (Terumo BCT) 장비를 이용하여 ACD-A 항응고요법을 통해 환자 혈장량의 1.5배의 5% 알부민으로 혈장교환술을 격일로 시행하였다. 첫번째 시행 시 환자는 전신의 가려움증을 호소하며 안면홍조가 나타나며 혈압 110/60 mmHg, 산소포화도 98%로 확인되었고, 혈장교환술을 즉시 중단하였다. 구연산염에 대한 알레르기 반응을 우선 의심하여, 두 번째 시행 시 앞의 환자와 동일하게 혈장교환술 1시간 전 전처치를 한 후, ACD-A 대신 헤파린을 항응고제로 사용하여 시행하였다. 이 때 UFH:전혈 비율은 1:28로 유지하였다. 환자는 불편한 증상 호소 없이 안정적인 활력징후를 보여 총 5회의 혈장교환술을 격일로 진행하였다. 혈장교환술을 모두 마친 후 혈액검사 결과는 Hb 15.4 (참고범위 11.0~15.0) g/dL, WBC 12,390 (참고범위 4,000~10,000)/ μ L, Platelet 88,000 (참고범위 130,000~

400,000)/ μ L, aPTT 22.8 (참고범위 20.0~33.5)초이었다. 1개월 경과한 현재 프레드니솔론(prednisolone, 유한양행)을 하루에 60 mg 경구 투여하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

혈장교환술에 UFH이 항응고제로 사용될 수 있지만, 일반적으로는 ACD-A의 유용성 때문에 UFH은 특정 경우에만 사용된다. 소아의 성분채집술 시 또는 성인의 대량 혈장교환술 시에는 구연산염과 헤파린을 함께 사용하고, LDL-성분채집술, 막여과(membrane based plasma exchange), 광화학요법(photopheresis)에서는 헤파린을 단독으로 사용한다[5]. 막여과 시에는 UFH를 단독으로 사용할 때 시작 용량을 50 IU \times 체중(kg)+시간당 1,000 IU로 하면 비교적 안전하게 혈장교환술이 이루어질 수 있다는 보고가 있다[5]. 구연산염과 헤파린을 함께 사용할 때에는 구연산염:전혈 비율을 1:25~1:30으로 낮추고, 응고시간을 180~210초로 유지하기 위해서 활성 혈액응고시간을 모니터링하면서 헤파린을 대량 투여(bolus dosing) (20~40 IU/kg) 후 연속 주입(continuous infusion) (0.1~0.5 IU/kg/min)한다[6]. 한편, 헤파린을 ACD-A

용액에 넣고(ACD-A 용액 500 mL에 헤파린 5,000 unit) 항응고제:전혈 비를 1:30으로 할 수도 있다 [2,6,7]. 하지만 구연산염과 헤파린을 혼합한 용액이 구연산염으로 인한 부작용을 완전히 배제해주는 못하기 때문에[8] 구연산염에 아나필락시스가 있었던 본 기관의 환자에서는 헤파린을 단독으로 사용해야 했다. 본 기관에서는 생리식염수 500 mL에 헤파린 5,000 unit을 섞어서 1:30의 비율로 혈장교환술을 하면, ACD-A 용액 500 mL에 헤파린 5,000 unit을 섞었을 때와 헤파린 용량이 같으므로 헤파린으로 인한 부작용에서 안전한 최소 시작 용량으로 판단하였다. 하지만 그렇게 할 경우 ACD-A 용액 500 mL에 헤파린 5,000 unit을 섞었을 때보다 총 항응고제의 용량이 다소 낮아 지므로 혈장교환술을 시행하면서 헤파린 용량을 적절히 증가시키기로 하였다. 따라서 우선 UFH:전혈의 비를 1:30으로 하여 혈장교환술을 시작하였으며, 시작 20분 후 낮은 항응고제의 용량으로 인한 혈전으로 인해 커넥터상 혈장과 적혈구의 경계가 거칠어지는 것이 관찰되었다. 이를 해결하기 위해 헤파린 비율을 증량시켰고, 최종적으로 커넥터 모니터링상 경계가 매끄럽게 유지되는 1:28의 비율을 유지하게 되었다(Table 1).

헤파린은 항트롬빈에 결합하며 그 구조를 변

Table 1. Protocol of plasma exchange using anticoagulants

Anticoagulant	Amount of anticoagulant administered	Anticoagulant:WB dilution ratio	Complications	Monitoring indicators
ACD-A	Citrate 7.3 g in ACD-A 1,000 mL	1:16	Hypocalcemia, hypomagnesemia, metabolic alkalosis	Ionized Ca, Mg, electrolytes
UFH	Heparin 5,000 unit in normal saline 500 mL	1:28	Bleeding, increased aPTT, HIT	Evidence of bleeding, aPTT, platelet count

Abbreviations: WB, whole blood; ACD-A, acid-citrate-dextrose formula A; UFH, unfractionated heparin; aPTT, activated partial thromboplastin time; HIT, heparin-induced thrombocytopenia.

환시켜 트롬빈과 제 10인자를 비롯한 응고인자가 빠른 속도로 불활성화된다[9]. 따라서 UFH 사용의 주된 부작용은 출혈이며, aPTT 증가, 헤파린 유발성 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)도 나타날 수 있다. HIT 진단의 지표는 헤파린 사용 5~7일 내에 혈소판감소증이 생기는 것이다[2,9]. 또한 출혈 경향은 항응고제의 양, 항혈소판 치료와의 병용, 최근의 수술 또는 침습적 시술과의 동반, 다른 출혈질환의 동반 등과 연관이 있으므로[10] 헤파린을 사용할 때에는 환자의 다른 질환 여부나 현재 상태에 따라 신중하게 선택해야 한다. 앞서 언급한 구연산염의 장점 때문에 구연산염을 사용한 항응고작용이 선호되지만 부득이하게 헤파린을 사용해야 할 경우에는 위의 부작용을 예방하기 위해 출혈 여부, aPTT, 혈소판 수치 모니터링이 필요하다(Table 1).

상기 환자 2명의 경우 구연산염에 대해 강한 알레르기 반응이 있었기 때문에 헤파린만 단독으로 사용해야 했다. 이 때 생리식염수 500 mL에 헤파린 5,000 unit을 섞어서 ACD-A 용액을 대신 하였고, UFH:전혈 비율을 1:28로 유지하며 안정적으로 혈장교환술을 시행하였다. 2명 모두 UFH를 사용한 혈장교환술 이후 출혈의 증거가 없었고 aPTT가 정상범위 내에 있었으며, 경미한 혈소판감소증이 있었다. 따라서 헤파린 사용으로 인한 합병증이 없었으며, UFH를 항응고제로 사용하여 위 프로토콜에 따라 혈장교환술을 안전하게 시행하였다고 보고할 수 있겠다.

본 기관에서는 2례 모두 UFH를 단독 항응고제로 사용하여 성공적으로 혈장교환술을 시행하였기에 구연산염을 사용할 수 없는 환자에서 UFH를 사용해야 할 경우 프로토콜에 참조가 될 것이다. 그러나 UFH 단독 사용의 프로토콜 정립을 위해서는 전혈과의 비율이나 안정성 면에 대해서 추가적인 사례 보고 및 연구가 필요할 것으로 생

각된다.

요 약

혈장교환술을 시행할 때에는 체외순환의 혈액 응고를 예방하기 위해서 주로 acid-citrate-dextrose formula A (ACD-A) 용액이 사용되나, 아나필락시스와 같은 심각한 부작용 때문에 ACD-A를 사용할 수 없는 경우에는 unfractionated heparin (UFH)이 항응고제로 사용될 수 있다. 하지만 UFH 단독 사용에 관해 정립된 프로토콜이 현재는 없다. 본 기관에서는 혈장교환술 도중 ACD-A에 의해 아나필락시스가 발생하여, 항응고제로 UFH를 단독으로 사용하여 성공적으로 혈장교환술을 시행하였다. 혈액형 불일치 신장이식 전 혈장교환술을 계획한 55세 남자 환자가 ACD-A로 인해 전신 두드러기, 호흡곤란, 의식 소실을 보여 이후 UFH를 단독 항응고제로 사용하여 혈장교환술을 3회 시행 후 성공적으로 신장이식을 받았다. 또한, 시신 경척추염으로 스테로이드 흥분 치료를 받았으나 효과가 없었던 80세 여자 환자가 혈장교환술 시행 도중 전신 두드러기, 안면홍조를 보여 이후 UFH를 단독으로 사용하여 총 5회의 혈장교환술을 성공적으로 시행받았다. 이 때 UFH:전혈 비는 1:28로 유지하였다. 상기 증례 보고는 구연산염에 알레르기가 있는 환자에서 UFH를 사용해야 할 경우 프로토콜에 참조가 될 것이다.

References

1. Kishimoto M, Ohto H, Shikama Y, Kikuta A, Kimijima I, Takenoshita S. Treatment for the decline of ionized calcium levels during peripheral blood progenitor cell harvesting. *Transfusion* 2002;42:1340-7

2. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher* 2012;27:117-25
3. Buchta C, Macher M, Bieglmayer C, Höcker P, Dettke M. Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume PBPC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. *Transfusion* 2003;43:1615-21
4. Uhl L, Mailliet S, King S, Kruskall MS. Unexpected citrate toxicity and severe hypocalcemia during apheresis. *Transfusion* 1997;37:1063-5
5. Brunetta Gavrančić B, Bašić-Jukić N, Premužić V, Kes P. Membrane therapeutic plasma exchange with and without heparin anticoagulation. *J Clin Apher* 2017;32:479-85
6. Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apher* 2000;15:129-57
7. Sevilla J, González-Vicent M, Fernández-Plaza S, Madero L, Díaz MA. Heparin based anticoagulation during peripheral blood stem cell collection may increase the CD34+ cell yield. *Haematologica* 2004;89:249-51
8. Reik RA, Noto TA, Fernandez HF. Safety of large-volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells. *J Clin Apher* 1997;12:10-3
9. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-59S
10. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):257S-98S