

소아 중환자의 예후 인자로서 혈소판 감소증과 변화 양상의 유용성

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김윤희 · 박현빈 · 김민정 · 김환수 · 이희선 · 한윤기 · 김경원 · 손명현 · 김규언

Usefulness of Thrombocytopenia and Changes in Platelet Counts as Prognostic Markers in Pediatric Intensive Care Units

Yoon Hee Kim, M.D., Hyun Bin Park, M.D., Min Jung Kim, M.D., Hwan Soo Kim, M.D., Hee Seon Lee, M.D., Yoon Ki Han, M.D., Kyung Won Kim, M.D., Ph.D., Myung Hyun Sohn, M.D., Ph.D. and Kyu-Earn Kim, M.D., Ph.D.

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

Background: Thrombocytopenia has been shown to be a useful predictor of mortality in adult intensive care units (ICUs). The aim of this study is to assess whether the level of platelet count at ICU admission and the changes in platelet counts can predict mortality in the pediatric ICU (PICU).

Methods: Platelet counts were checked daily for at least 4 days in a total of 303 children who were admitted to the ICU. We compared the initial platelet counts and changes in platelet counts between survivors and non-survivors. A multivariable logistic regression model, a receiver operating characteristic curve and a linear mixed model were used.

Results: The initial platelet count was significantly lower in non-survivors when compared to survivors. Multivariate analysis demonstrated that platelet count $<120 \times 10^9/L$ (Odds ratio, 4.913; 95% confidence interval 2.451 – 9.851; $p < 0.0001$) was an independent predictor of mortality. In the case of children with thrombocytopenia ($<120 \times 10^9/L$) at admission to the ICU, the platelet counts increased serially in survivors, whereas non-survivors maintained their decreased platelet counts. In the case of children without thrombocytopenia, the platelet counts decreased most on day 3 in non-survivors.

Conclusions: At admission to the ICU, thrombocytopenia defined as a platelet count $<120 \times 10^9/L$ can be a useful predictor of mortality in children. In children who had initial thrombocytopenia, the serial increase of platelet counts can be related to increased survival, whereas in children who did not have initial thrombocytopenia, more than a 10% decrease of platelet counts on day 3 can be related to mortality.

Key Words: child, intensive care units, platelet count, prognosis, thrombocytopenia.

서 론

중환자에서 사망 예후를 예측하는 일은 환자와 보호자에게 치료 방향을 제시하고 의료진이 보다 적절한 치료를 하도록 도움을 주는데 매우 중요하다.[1,2] 하지만 중환자의 예후를 예측하는 일은 어려운 일이며, 의사 표현이 어렵고

활력 징후 측정이나 검체 채취를 위한 혈관 접근이 까다로운 소아 중환자에 있어서는 더욱 그렇다.[3] 소아에서 사용되는 대표적인 사망 지표로서는 소아사망률지표(pediatric index of mortality, PIM) 2와 소아사망률 위험성(pediatric risk of mortality, PRISM) III이 있으며, 이보다 더 간단하고 연속적으로 관찰할 수 있는 생체표지자(biomarker)도 제시되고 있다.[1,4,5] C-reactive protein (CRP), pro-calcitonin, delta neutrophil index (DNI) 등이 그 예이다.[1,6,7]

혈소판 감소증은 이런 생체표지자들 중 하나로 중환자에서 흔히 보이는 소견이다.[1,8] 혈소판은 염증 부위에 응집되어 미세혈류흐름을 방해하고 장기 부전을 야기시키기도 하지만, 염증 과정과 인체 방어 기전을 매개하는 역할도 한다.[9-11] 이런 혈소판의 감소 소견은 중환자에서 전신 상태가 악화되어 야

논문접수일 : 2013년 1월 17일, 수정일 : 2013년 3월 21일, 승인일 : 2013년 3월 28일

책임저자 : 김경원, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 소아과학교실
우편번호: 120-752
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118
E-mail: kwkim@yuhs.ac

본 연구는 2010년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 것임(KRF-2010-0025171).

기되는 동시에, 출혈이나 수혈과 같은 더 심각한 상태를 일으키는 상황을 만들기도 한다.[12,13] 이런 이유로 성인에서는 여러 중환자 관련 혈소판 연구들이 있으나, 소아에서의 연구는 매우 적으며, 특히 국내 소아 연구는 없다. 또한 대부분의 연구들에서는 혈소판 감소증의 기준이 $150 \times 10^9/L$ 미만이고 소아에서도 대개 이 기준치를 이용하였으나 이 기준치가 사망 예후와 관련한 근거를 바탕으로 정한 값은 아니다.[14-16]

본 연구를 통하여 소아 중환자에서 입실 당시 혈소판 감소증이 사망 예후와 관련되는지, 또한 사망 여부를 분별하는 적절한 혈소판 감소증 수치의 기준을 알아보고자 한다. 대부분의 연구들에서 중환자 입실 4일째 혈소판 최대 감소 소견을 보인 것을 고려하여, 처음 혈소판 감소여부에 따라 이후 4일간의 혈소판의 연속적 변화가 사망 여부와 어떤 관련성을 보이는지도 분석하고자 하였다.[14,16]

대상 및 방법

1) 연구 대상과 분류

2008년 7월부터 2012년 12월까지 본 병원 중환자실에 입실한 소아청소년 중에 입실한 날부터 연속적으로 혈소판 검사를 4일 이상 시행한 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상은 중환자실에서 사망 여부에 따라 생존군과 사망군으로 분류하였고, 각각에서 혈소판 감소증 유무에 따라 다시 분류하였다. 환자 검체의 배양 검사와 같은 실험실 검사에서 감염이 증명된 경우를 따로 분리하여 추가 분석하였다. 또한 모든 대상군은 International pediatric sepsis consensus conference에서 제시한 대로 감염 동반 여부를 결정하였고, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, septic shock으로 임상 증상의 중증도에 따라 분류하였다.[17]

출생 1개월 미만의 신생아나 심장혈관질환과 외과계 중환자는 별개의 중환자실에서 관리하여 본 연구에서 제외되었다. 중환자실에 입실한 이후 24시간 내에 일반 병실로 전실하였거나 사망한 환자는 제외하였고, 본 연구의 자료 수집 당시에 중환자실에서 퇴실하지 않았거나 다른 병원 중환자실로 전원한 경우도 제외하였다.

2) 자료 수집

대상군 303명에 대하여 처음 중환자실 입실 당시에 대상의 나이, 성별, 중환자실에 입실하게 된 주요 병인과 입실 24시간 내 기계 호흡 유무를 조사하였다. 혈액 채취는 중환자실 입실한 이후 24시간 내에 시행하여, 채취 후 1시간 이내에 자동화된 분석기(ADVIA 2120 Hematology System, Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany)를 이용하여 혈소판 수치를 분석하였다. 이후 최소한 24시간 주기로 한번 혈소판 수치를 분석하였다. 또한 입실한 날부터 매일

당일에 시행한 혈소판 수치 중에 가장 낮은 값을 그 날의 혈소판 수치로 자료를 분석하였다. CRP농도는 직접 면역 혼탁법을 이용한 자동화 분석기(CA400, Beckman Coulter, CA, USA)로 분석하였다. 모든 대상군에 대하여 입실 당시에 PIM 2와 PRISM III를 기록하였다.

본 연구는 세브란스 병원 임상시험윤리위원회의 심의를 거쳐 모든 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다(승인번호: 4-2012-0369).

3) 통계 분석

모든 자료에 대하여 표와 그림에서 정규 분포를 이루는 경우는 평균과 표준 편차로 표현하였고 비정규 분포를 이루는 경우는 중앙값과 사분위수범위로 표현하였다. 사망과 생존 두 군에서 연속형 변수를 비교할 때 정규 분포를 따르는 자료의 분석은 student's t-test를 비정규 분포를 따르는 자료의 분석은 Mann-Whitney test를 시행하였고, 범주형 변수를 비교할 때는 chi-square test를 시행하였다. 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이를 보이는 항목들에 대하여 사망 여부에 미치는 영향을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 이용하여 분석하였다.

중환자실 입실 당시의 혈소판 수치의 사망률 예측 지표로서의 분별력을 알아보기 위하여 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 이용한 수신자 동작 특성(receiver operating characteristics, ROC) 곡선과 ROC 곡선 아래 면적(area under the curve, AUC)을 구하여 평가하였다. 또한 민감도와 특이도의 합이 가장 높게 설정되는 혈소판 수치 값을 구하여 사망률 예측 지표로서의 가장 적절한 혈소판 수치를 정하였다. 이렇게 정한 혈소판 수치를 기준으로 대상군을 다시 혈소판 감소증이 있는 군과 없는 군으로 나누어 여러 임상적 특징들과 생존율을 비교하였다.

중환자실 입실 당시에 혈소판 감소증이 있는 군에 대하여 입실 첫날부터 연속적으로 입실 4일째까지의 혈소판 수치를 사망군과 생존군으로 나누어 각각 비교하였다. 또한 입실 당시의 혈소판 수치와 비교한 입실 4일째까지의 혈소판 수치의 변화율을 사망군과 생존군으로 나누어 비교하였다. 마찬가지로 방법으로 중환자실 입실 당시에 혈소판 감소증이 없는 군에 대하여 혈소판 수치의 변화와 그 변화율을 분석하였다. 혈소판 수치의 변화 경향을 분석할 때는 선형 혼합모형을 사용하였고, 본페로니 보정방법으로 다중비교를 하였다.

모든 통계 분석은 Statistical Package for the Social Science (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, p 값이 0.05 미만이 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 303명 중 생존군은 221명(73%)이고 사망군은 82명(27%)이었다. 생존군과 사망군 간에 연령, 성별에는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았으며 각각 연령 중앙값은 3.4세와 3.6세였고 남자는 59%와 60%의 비율을 보였다 (Table 1).

중환자실에 입실하게 된 주요 병인으로는 모든 대상군 303명에 대하여 호흡기 감염이나 기도 폐쇄와 같은 호흡 부전으로 인한 호흡기 문제가 164명(54%), 간질중첩증이나 뇌출혈과 같은 신경학적 문제가 53명(17%), 위장관 출혈이나 전격성 간염, 간이식과 같은 소화기 문제가 17명(6%), 신부전과 같은 신장 문제가 13명(4%), 중앙용해증후군이나 항암 치료중의 호중구 감소증 관련 감염과 같은 혈액·종양 질환 문제가 23명(8%), 미토콘드리아 질환과 같은 대사 이상 문제가 5명(2%), 수술 후 관리를 위한 경우가 22명(7%), 그 외 기타 질환이 6명(2%)이었다. 생존군과 사망군에서 중환자실 입실 기간의 중앙값은 각각 4일, 7일이었다. 사망군에서 기계 호흡 보조를 받게 되는 경우가 71명(87%)으로 생존군의 156명(71%)보다 비율이 높았고, PIM 2와 PRISM III 점수도 모두 사망군에서 높았다. 중환자실 입실 당시의 혈소판 수치는 사망군에서 유의하게 낮은 값을 보였다 (Table 1).

2) 혈소판 감소증이 있는 군과 없는 군의 비교

생존군과 사망군을 분별하는 혈소판 수치의 민감도와 특

이도에 대한 ROC 곡선에서 민감도와 특이도의 합을 가장 크게하는 지점의 혈소판 수치는 $120 \times 10^9/L$ 이고, 그 때 AUC는 0.666 ($p < 0.0001$), 사망률을 예측하는 민감도는 79.6%, 특이도는 53.7%이었다(Fig. 1).

중환자실 입실 당시의 혈소판 수치가 $120 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 혈소판 감소증이 있는 군으로 나머지는 혈소판 감소증이 없는 군으로 하였다. 혈소판 감소증이 사망률에 미치는 영향을 확인하기 위하여 Table 1에서 생존군과 사망군간에 유의한 차이를 보였던 항목인 기계 호흡 보조 여부, PIM 2와 PRISM III와 혈소판 감소증 유무에 대하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 사망여부에 통계적으로 의미있

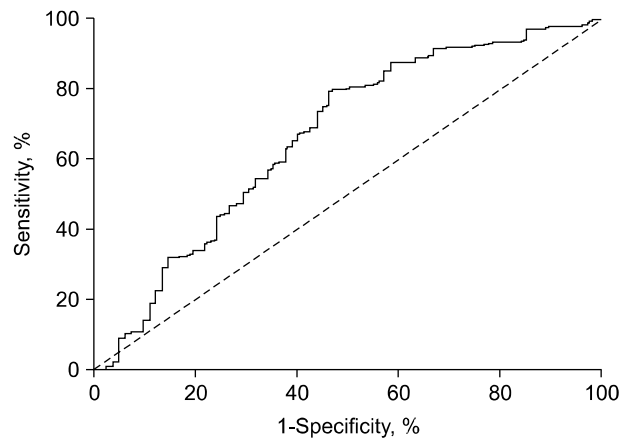


Fig. 1. Receiver operating curves of platelet counts used to distinguish survivors from non-survivors in total subjects, and the area under the curve is 0.666 ($p < 0.0001$).

Table 1. Clinical Characteristics between the Survivors and Non-Survivors

	Survivors (n = 221)	Non-survivors (n = 82)	p
Age, yr	3.4 (1.0–8.3)	3.6 (1.5–10.1)	0.237
Male sex, n (%)	130 (59)	49 (60)	0.883
Main problem for ICU admission, n (%)			
Respiratory	121 (55)	43 (52)	
Neurologic	40 (18)	13 (16)	
Gastrointestinal	11 (5)	6 (7)	
Nephrogenic	9 (4)	4 (5)	
Hemato-oncologic	12 (5)	11 (13)	
Metabolic disorder	3 (1)	2 (2)	
Postoperative care	20 (9)	2 (2)	
Others	5 (2)	1 (1)	
ICU length, days	7 (4–16)	12 (3–35)	0.064
Mechanical ventilation, n (%)	156 (71)	71 (87)	0.004
PIM 2	7.0 ± 10.9	24.1 ± 26.2	<0.0001
PRISM III	7.3 ± 5.7	13.1 ± 8.5	<0.0001
Platelet count, $\times 10^9/L$	306 (137–428)	114 (47–342)	<0.0001

Data expressed as number (percentage), mean ± SD or median (interquartile range). ICU: intensive care unit; PIM: pediatric index of mortality; PRISM: pediatric risk of mortality.

는 영향을 미치는 인자는 PIM 2와 혈소판 감소증이었고 각각의 오즈비(odds ratio)는 1.05와 4.913이었다(Table 2).

3) 혈소판 감소증이 있는 군에서의 혈소판 수치의 변화

중환자실 입실 당시 혈소판이 $120 \times 10^9/L$ 미만으로 혈소판 감소증이 있는 경우는 89명(30%)이었다. 혈소판 감소증을 보인 환자들의 4일간의 연속적인 혈소판 변화양상을 생존군과 사망군으로 나누어 비교하여 막대 그래프로 표현하였다(Fig. 2). 혈소판 감소증을 보였던 89명 중 생존군은 45명(51%), 사망군은 44명(49%)이었다. 막대 그래프를 보면 생존군은 혈소판 수치가 점차 증가하는 반면 사망군은 처음 중환자실에 입실할 당시에 보였던 혈소판 감소 상태가 지속적으로 유지되는 경향을 보였다. 그래프 경향을 선형혼합모형방법으로 통계적 유의성을 분석하였을 때, 입실 1일을 기준으로 입실 3일과 4일에서 생존군이 사망군에 비하여 혈소판 수치가 지속적으로 증가하는 경향을 보였다(Day 1 vs. Day 2; $p = 0.5388$, Day 1 vs. Day 3; $p = 0.0105$, Day 1 vs. Day 4; $p = 0.0087$).

중환자실 입실 당시의 혈소판 수치에 대한 4일간 연속되는 혈소판 수치의 변화율을 분석한 결과 생존군에서 중환자실 입실 4일동안 지속적으로 혈소판 수치가 증가되는 소

견을 보였다(Table 3).

4) 혈소판 감소증이 없는 군에서의 혈소판 수치의 변화

중환자실 입실 당시 혈소판이 $120 \times 10^9/L$ 이상으로 혈소판 감소증이 없는 경우는 214명(70%)이었다. 혈소판 감소증이 없는 환자들의 4일간의 연속적인 혈소판 변화양상을 생존군과 사망군으로 나누어 비교하여 막대 그래프로 표현하였다(Fig. 3). 혈소판 감소증을 보이지 않았던 214명 중 생존군은 176명(82%), 사망군은 38명(18%)이었다. 막대 그래프를 보면 전반적으로 입실 2일째 혈소판 수치가 급격히 감소한 이후 지속적으로 계속 감소상태를 유지하는 경향을 보였다. 그래프 경향을 선형혼합모형방법으로 통계적 유의성을 분석하였을 때, 입실 1일을 기준으로 입실 3일과 4일에서 사망군이 생존군에 비하여 혈소판 수치의 지속적인 감소 경향이 더 두드러졌다(Day 1 vs. Day 2; $p = 0.0561$, Day 1 vs. Day 3; $p = 0.0105$, Day 1 vs. Day 4; $p = 0.0003$).

중환자실 입실 당시의 혈소판 수치에 대한 4일간 연속되

Table 2. Clinical Prognostic Factors of Mortality in PICU; Multivariate Analysis in Total Subjects

Parameters	OR	95% CI	p
Mechanical ventilation	2.089	0.941-4.637	0.07
PIM 2	1.050	1.025-1.074	<0.0001
PRISM III	1.017	0.962-1.075	0.557
Thrombocytopenia	4.913	2.451-9.851	<0.0001

OR: odds ratio; CI: confidence interval; PIM: pediatric index of mortality; PRISM: pediatric risk of mortality.

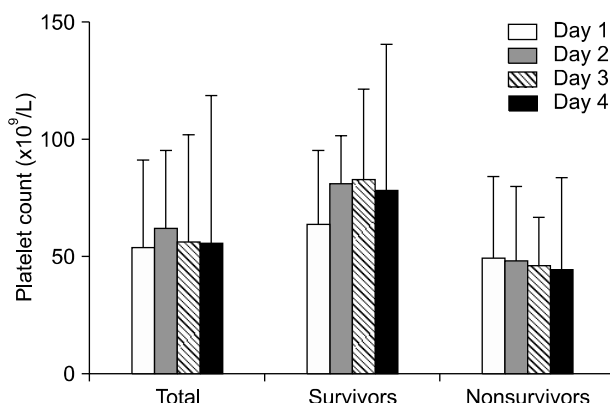


Fig. 2. Changes of platelet counts in thrombocytopenia group at the intensive care unit admission.

Table 3. Comparison of Percent Changes of Platelet Counts between Survivors and Non-Survivors in Thrombocytopenia and Non-Thrombocytopenia Groups

	Thrombocytopenia group (n = 89)		
	Survivors (n = 45)	Non-survivors (n = 44)	p
On day 2, %	13.4 (-11.1/49.9)	-1.2 (-21.9/57.4)	0.345
On day 3, %	28.0 (-12.2/88.4)	-9.0 (-40.7/36.4)	0.016
On day 4, %	30.0 (-11.8/77.6)	0.0 (-22.6/36.1)	0.011
	Non-thrombocytopenia group (n = 214)		
	Survivors (n = 45)	Non-survivors (n = 44)	p
On day 2, %	-7.9 (-24.6/0.0)	-23.8 (-44.5/-0.3)	0.008
On day 3, %	-15.3 (-31.5/5.4)	-37.4 (-62.3/-14.3)	<0.0001
On day 4, %	-3.4 (-30.9/9.2)	-29.9 (-64.2/-5.6)	<0.0001

Data expressed as median (interquartile range).

는 혈소판 수치의 변화율을 분석한 결과 사망군에서 중환자실 입실 3일째 혈소판 수치가 가장 많이 감소하는 소견을 보였고 사망군에서 감소율은 생존군에 비해서 의미있게 큰 값을 보였다(Table 3). 입실 3일째 혈소판 수치 변화율에 대한 사망 여부를 분별하는 ROC curve에서 가장 큰 민감도와 특이도의 합을 보이는 지점의 혈소판 수치 변화율은 10%였다. 그 때의 AUC는 0.704 ($p < 0.0001$)이고 민감도는 80.0%, 특이도는 45.5%였다(Fig. 4).

5) 혈액-중양 질환 환자에서의 혈소판 감소증과 혈소판 수치의 변화

혈액-중양 질환으로 중환자실에 입실한 환자는 23명이며 이 중 생존군이 12명, 사망군이 11명이었다. 혈액-중양 질환 환자들을 생존군과 사망군으로 나누어 임상 특징을 비교하였을 때, 전체 대상군에서와 같이 PRISM III와 PIM 2는 사망군이 생존군에 비하여 유의하게 높은 점수를 보였다. 하지만 중환자실 입실 당시의 혈소판 수치는 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(data not shown).

혈액-중양 질환으로 중환자실에 입실한 환자 23명 중에

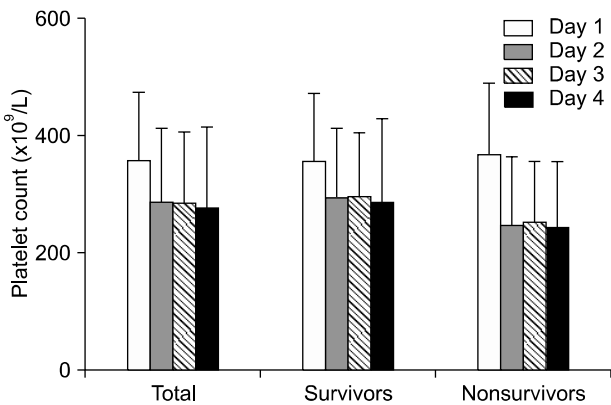


Fig. 3. Changes of platelet counts in non-thrombocytopenia group at the intensive care unit admission.

입실 당시 혈소판이 $120 \times 10^9/L$ 미만으로 혈소판 감소증이 있는 경우는 21명이었다. 이 환자들에서 4일간의 혈소판 수치의 변화는 특이소견을 보이지 않았다(data not shown).

6) 감염 여부와 중증도에 따른 혈소판 수치

전체 303명 중 감염을 동반한 환자는 247명(81.5%)이었고, 그 중 Septic shock이 30명, severe sepsis가 124명, sepsis가 46명이었다. 감염을 동반하지 않은 환자는 56명(18.5%)이었고, 그 중 SIRS가 25명이었다(Fig. 5). 감염 유무로 대상군을 나누고 중증도에 따라 중환자실 입실 당시의 혈소판 수치를 비교하였을 때 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 6).

감염을 동반한 환자 247명 중에 실험실 검사에서 감염이 증명된 경우는 111명(44.9%)이었다. 111명 중 혈액에서 세균이 배양된 환자는 15명, 호흡기 검체에서 세균이나 바이러스가 배양된 경우는 66명이었다. 감염이 증명된 111명에서 사망한 경우는 31명(27.9%)이었고, 생존군과 사망군을

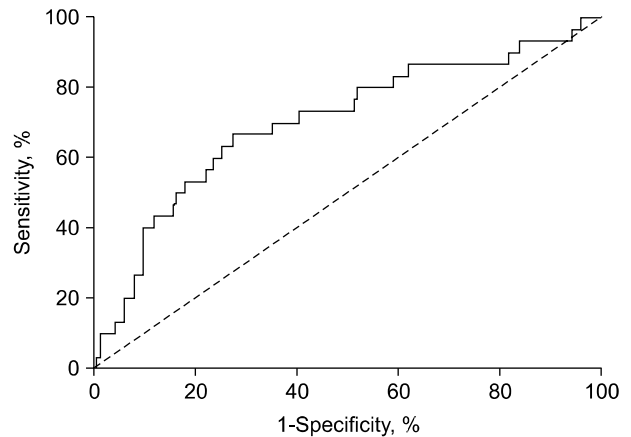


Fig. 4. Receiver operating curves of percent changes of platelet counts on day 3 used to distinguish survivors from non-survivors in non-thrombocytopenia group, and the area under the curve is 0.704 ($p < 0.0001$).

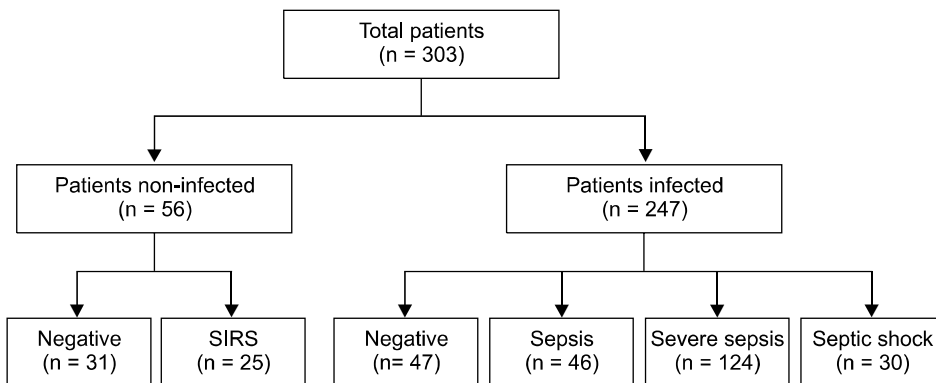


Fig. 5. Classification of patients according to infection and severity.

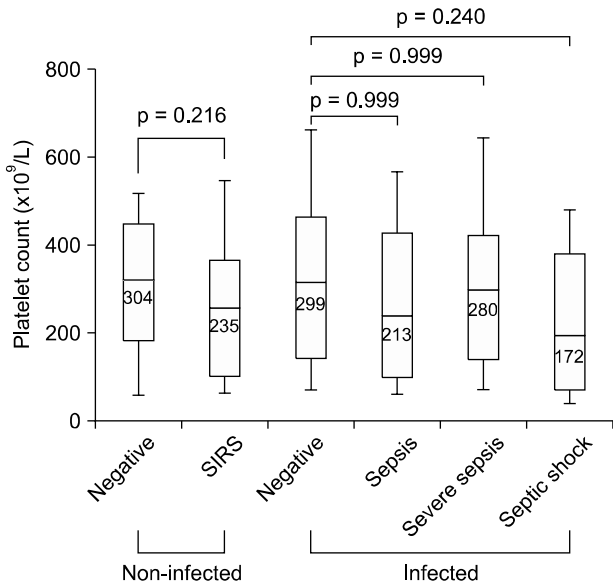


Fig. 6. Platelet counts at the intensive care unit admission according to infection and severity. Box-and-whisker plots represent the 25th and 75th percentiles, with the median line and the error bars representing the 10th and 90th percentiles.

비교하였을 때 생존군에 비하여 사망군이 입실 당시의 혈소판 수치가 낮았다(data not shown). 입실 당시 혈소판 감소증이 있는 경우와 없는 경우로 나누어 중환자실 입실 이후 4일간의 혈소판 수치변화를 보았을 때, 혈소판 감소증이 있는 경우에서 생존군은 혈소판 수치가 점차 증가하는 반면, 사망군에서는 혈소판 수치가 감소한 상태를 유지하였다. 혈소판 감소증이 없는 경우에는 전반적으로 입실 2일 때 혈소판 수치가 급격히 감소하고 이후 감소한 상태를 유지하였다(data not shown).

고 찰

중환자실 입실 당시 혈소판 감소증을 보이는 경우는 약 8%에서 67% 정도이고 소아나 수술 환자에 있어서는 덜 빈번하다고 알려져 있다.[18,19] 본 연구에서는 중환자실 입실 당시 303명 중 89명, 즉 29%에서 혈소판 감소증 소견을 보였다. 사망 예후와 관련된 혈소판 감소증 수치의 기준은 $120 \times 10^9/L$ 미만이었으며, 처음 입실 당시 $120 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 감소증은 PIM 2와 함께 사망 여부에 독립적인 영향을 미치는 인자임을 확인하였다. 중환자실 입실 후 4일간 연속적으로 혈소판 수치를 분석했을 때, 처음 입실 당시에 혈소판 감소증이 없던 환자 중에 사망한 환자에서는 입실 2일째부터 혈소판 수치가 지속적으로 감소되는 경향을 보였고, 특히 입실 3일째 가장 큰 감소율을 보였고 10%이상의 감소율이 사망 여부를 분별하는 가장 적절한 기준이

었다. 반면 처음 입실 당시에 혈소판 감소증이 있던 환자 중에 사망한 환자에서는 입실 4일째까지 계속 낮은 혈소판 수치를 유지하였으나, 생존한 환자에서는 입실 이후 혈소판 수치가 지속적으로 증가하는 경향을 보였다.

PIM 2와 PRISM III은 이미 많은 연구들에서 유용한 소아 중환자 예후 지표임이 증명되었고, 최근 이 둘을 비교한 국내 논문이 있었다.[20-22] 두 지표 모두 심혈관계, 신경계와 호흡기 생리 현상을 나타내는 지표들을 반영하고 있으며, 특히 PIM 2는 중환자실에 입실하게 되는 주요인의 중등도에 비중을 둔 반면, PRISM III는 생화학 소견과 혈액 검사 소견을 추가 지표로 반영하고 있다. 본 연구에서 혈소판 감소증과 함께 고려한 분석에서는 PIM 2만 의미 있는 인자였고, 이것은 이전의 두 예후 지표를 비교한 연구와 일맥상통한다. 그것은 중환자실에 입실하게 되는 주 병인의 중등도가 입실 순간의 생화학 혹은 혈액 검사 소견보다 예후에 더 결정적인 영향을 미치기 때문이라고 보고 있다.[20] 물론 입실 당시의 혈소판 감소증 소견 또한 일회적인 검사 결과 소견이지만 본 연구의 분석에서 혈소판 감소증이 PIM 2와 함께 유용한 예후 인자임을 고려했을 때 이것이 중환자의 예후를 예측하는 데 중요한 도구임을 알 수 있다.

정상 혈소판 수치는 $150-450 \times 10^9/L$ 이고 이것은 정상 인구의 상위, 하위 2.5 백분위수로 정한 기준값이다.[23] 대부분은 이것을 기준으로 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 혈소판 감소증이 있다고 보고 대부분의 중환자 사망 예후와 관련된 연구들에서도 이 기준을 사용하였다.[14-16] 하지만 예후와 관련된 혈소판 감소증의 기준을 근거에 준하여 제시하는 것은 중요한 것으로 사료되며, 최근 소아 중환자에 있어 임상 근거를 바탕으로 한 출혈과 관련된 혈소판 감소증의 기준을 제시하려는 연구가 있었으나, 예후와 관련된 것은 없었다.[24] 본 연구에서는 입실 당시의 혈소판 감소증이 사망 여부를 분별하는 민감도와 예민도를 기준으로 $120 \times 10^9/L$ 미만의 기준을 제시하였다. 이것은 정상 혈소판 수치를 기준으로 한 $150 \times 10^9/L$ 미만보다 낮고, 출혈과 관련된 기준인 $100 \times 10^9/L$ 미만보다 높은 값으로 현재 널리 사용되는 기준들과 비슷한 값이다.[15,24] 이에 대하여는 앞으로 소아뿐만 아니라 성인에서, 또한 입실 당시뿐만 아니라 중환자실 입원 기간 동안에 혈소판 감소증의 기준을 제시하는 여러 대규모 연구들이 필요하다.

중환자실 입실 당시의 혈소판 감소증보다는 치료 기간 중의 혈소판 감소증의 변화가 예후를 예측하는데 더 중요하다고 제시된 바 있다.[14,16] 대부분의 연구들에서 중환자실 입실 4일째 가장 낮은 혈소판 수치를 보인다고 하였고, 한 연구에서는 입실 4일째 10-60%의 혈소판 감소율이 사망 예후와 관련되었다고 하였다.[16] 본 연구에서는 3일째 가장 큰 혈소판 감소율을 보였고, 사망 여부를 분별하는 기준은 10%로 분석되었다. 본 연구에서 이전 연구들과 달리 입

실 4일째가 아닌 3일째 가장 큰 혈소판 감소율을 보인 것은 본 연구 기관이 다른 연구 기관에 비하여 중환자실 입실 기준이 더 엄격하고 중환자실 입실 대기 환자가 많아 입실 시점이 지연되면서 생긴 결과라고 생각된다.[14,16]

중환자실에서 혈소판 수치의 변화를 분석한 한 연구에 따르면 생존한 환자군에서는 감소한 혈소판 수치가 7일째 다시 입실 당시 수준으로 증가되고 9일째 그 이상으로 증가되는 경향을 보이는 반면, 사망한 환자군에서는 7일째 입실 당시 수준으로 증가되나 그 이상으로 증가하지 않는 소견을 보였다고 한다.[14] 본 연구에서도 입실 당시 혈소판 감소증이 있던 환자군에서 생존한 경우는 지속적으로 혈소판 수치가 증가하는 경향을 보였다. 본 연구는 후향적 연구로 5일 이상의 연속 자료를 분석하는데 어려움이 있어 그 이후의 혈소판 변화를 분석하는 데는 한계가 있었다.

혈소판 감소증에 가장 큰 영향을 미치는 인자들 중에 혈액-중양 질환과 감염이 있다.[17] 이런 이유로 본 연구에서는 추가적으로 혈액-중양 질환 환자를 따로 분리하여 분석을 시행하였고, 사망군과 생존군에서 중환자실 입실 당시에 혈소판 수치가 의미있는 차이를 보이지 않았으며, 혈소판 감소증을 보인 21명에서 혈소판 수치의 변화도 특이 소견을 보이지 않았다. 하지만 본 연구는 혈액 중양 환자만을 대상으로 한 연구가 아니라 분석 대상수가 적어서 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

감염 또한 중환자의 임상 경과에 중요한 인자이기에 감염이 증명된 경우에 대하여 따로 분리하여 분석하였고, 전체 대상군의 분석에서와 비슷한 결과를 보였다. 본 연구에서 감염이 증명된 환자는 111명(36.6%)이고, 감염 의심 소견을 보이는 환자까지 모두 포함해서 감염을 동반한 환자는 247명(81.5%)으로 대부분이 감염과 관련된 환자였다. 결국 감염이 증명된 환자에서의 분석 결과가 전체 환자에서의 분석 결과와 비슷한 것은 이런 이유에서이다. 감염 여부와 더불어 중증도에 따라 대상을 나누어 분석하였을 때는 입실 당시의 혈소판 수치가 의미있는 차이를 보이지 않았다. 하지만, 중증도에 따른 각 그룹에서의 분석 대상수가 너무 적어 결론을 내리는 데 한계가 있었다.

혈소판 수치는 수혈과 여러 약물에 영향을 받으며 다른 혈액 응고 인자와도 밀접한 관계가 있기에 이런 인자들은 고려하지 않은 것이 본 연구의 한계점이 된다.[8,25,26] 하지만 국내에서 비교적 대규모의 소아 중환자를 대상으로 자료를 분석하였고, 사망 여부의 분별력에 근거를 둔 혈소판 감소수치의 기준을 제시하였고, 중환자실 입실 당시의 혈소판 감소증 유무에 따라 이후 혈소판 변화를 분석했다는 것이 본 연구가 갖는 중요한 의미라고 생각한다.

결론적으로 소아 중환자에 있어 중환자실 입실 당시에 혈소판 수치가 $120 \times 10^9/L$ 미만인 경우 사망 예후와 관련된 혈소판 감소증 소견을 보인다. 혈소판 감소증을 보인 환

자에서는 중환자실 입실 이후 지속적인 혈소판 증가가 생존을 예측하는 중요한 지표가 되는 반면, 혈소판 감소증을 보이지 않는 환자에서는 입실 3일째 10% 이상의 혈소판 감소율이 사망을 예측하는 중요한 지표가 될 수 있다.

참 고 문 헌

- Schetz MR, Van den Berghe G: Do we have reliable biochemical markers to predict the outcome of critical illness? *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1197-210.
- Kirkham FJ, Newton CR, Whitehouse W: Paediatric coma scales. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 267-74.
- Lacroix J, Cotting J; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network: Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3 Suppl): S126-34.
- Slater A, Shann F, Pearson G; Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group: PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29: 278-85.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24: 743-52.
- Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, et al: Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock* 2012; 37: 242-6.
- Abidi K, Belayachi J, Derras Y, Khayari ME, Dendane T, Madani N, et al: Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1136-42.
- Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al: Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005; 20: 348-53.
- Heffner JE: Platelet-neutrophil interactions in sepsis--platelet guilt by association? *Intensive Care Med* 1997; 23: 366-8.
- Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G, Gurland HJ, Werdan K: Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 843-51.
- Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ: Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 379-85.
- Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG: Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1765-71.
- Salman SS, Fernández Pérez ER, Stubbs JR, Gajic O: The practice of platelet transfusion in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 105-10.
- Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL: Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 753-6.

- 15) Krishnan J, Morrison W, Simone S, Ackerman A: Implications of thrombocytopenia and platelet course on pediatric intensive care unit outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 502-5.
- 16) Moreau D, Timsit JF, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar JR, et al: Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007; 131: 1735-41.
- 17) Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
- 18) Parker RI: Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012; 28: 399-411.
- 19) Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM: The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 271-8.
- 20) Hwang HS, Lee NY, Han SB, Kwak GY, Lee SY, Chung SY, et al: Performance effectiveness of pediatric index of mortality 2 (PIM2) and pediatric risk of mortality III (PRISM III) in pediatric patients with intensive care in single institution: Retrospective study. *Korean J Pediatr* 2008; 51: 1158-64.
- 21) Choi SJ, Moon CJ, Chun YH, Yoon JS, Kim HH, Kim JT, et al: PRISM III in a pediatric intensive care unit with multiple disease entities. *Korean J Crit Care Med* 2011; 26: 123-7.
- 22) Jeong SK, Lee WJ, Moon YI, Woo SH, Kyong YY, Choi SM, et al: The values of the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score and the pediatric index of mortality (PIM) 2 score in emergency department and intensive care unit. *Korean J Crit Care Med* 2010; 25: 144-8.
- 23) Vajpayee N, Graham SS, Bem S: Basic examination of blood and bone marrow. In: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. Edited by McPherson RA, Pincus MR, Henry JB: Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders. 2011.
- 24) Moorehead PC, Cyr J, Klaassen R, Barrowman NJ, Menon K: An evidence-based threshold for thrombocytopenia associated with clinically significant bleeding in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e316-22.
- 25) Kim MJ, Kim YJ, Kim JG, Kim TK, Yang SM, Park SH, et al: Heparin-induced thrombocytopenia (hit) in patients with acute coronary syndrome: incidence and clinical feature, retrospective study. *Korean J Hematol* 2005; 40: 28-33.
- 26) Vonderheide RH, Thadhani R, Kuter DJ: Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. *Am J Med* 1998; 105: 27-32.