

수술 전 혈소판 기능 검사를 위한 PFA[®]-100의 임상적 이용

가톨릭대학교 인천성모병원 진단검사의학과

김성만·양승배·이제훈

Clinical Use of PFA[®]-100 in Pre-surgical Screening for Platelet Function Test

Sung-Man Kim, Seung-Bae Yang, and Jehoon Lee

*Department of Laboratory Medicine, The Catholic University of Korea Incheon St. Mary's Hospital,
Incheon 403-720, Korea*

The Platelet Function Analyzer (PFA)[®]-100 measures the ability of platelets activated in a high-shear environment to occlude an aperture in a membrane treated with collagen and epinephrine (CEPI) or collagen and ADP (CADP). The time taken for the flow across the membrane to stop (closure time, CT) is recorded. The aim of this study was to assess the potential of the PFA[®]-100 as a primary clinical screening tool using the wide spectrum of clinical samples assessed for platelet function as well as to perform the optimal algorithm for the use of PFA[®]-100. We established the reference interval in 460 hospital inpatients defined as having normal platelet function based on classical laboratory tests. The reference interval by using the range 5th and 95th percentile was 84~251 seconds for males CEPI-CT and 85~249 seconds for females CEPI-CT. A total of 1,200 inpatients were enrolled to identify impaired hemostasis before surgical interventions. The abnormal group showing prolonged CEPI-CT was 303 cases (18.9%). Only 3 cases had both abnormal CEPI-CT and CADP-CT. Several factors including sample errors, drugs, hematologic abnormalities were contributed to unexpected prolonged CEPI-CT for screening test. The von Willebrand factor (vWF:Ag) assay was performed only in one patient to verify the algorithm for the use of PFA[®]-100. The PFA[®]-100 was sensitive and rapid method for primary screening test of platelet dysfunction, so we can substitute it for the bleeding time in routine clinical practice.

Key Words : PFA[®]-100, Platelet function test, Bleeding time, Impaired hemostasis.

I. 서 론

Platelet Function Analyzer-100(PFA[®]-100, Dade Behr-

ing, Marburg, Germany)은 혈소판 부착과 응집 정도를 측정할 수 있는 신속장비로 체내에서 일차 지혈과정을 유발하는 높은 전단력에 의한 스트레스 상태를 체외에서 가상하여(in vitro-simulation) 혈소판 기능이상을 선별한다(Kundu 등, 1995). 검사 원리는 전혈을 혈소판 활성물질이 코팅되어 있는 막 가운데의 좁은 구멍(150 μm)을 통해 빠른 속도로 흐르게 하면, 혈소판이 좁은 구멍에 부

교신저자 : 이제훈, (우)403-720, 인천광역시 부평구 부평6동 665
가톨릭대학교 인천성모병원 진단검사의학과
TEL : 032-510-5073
E-mail : lyejh@catholic.ac.kr

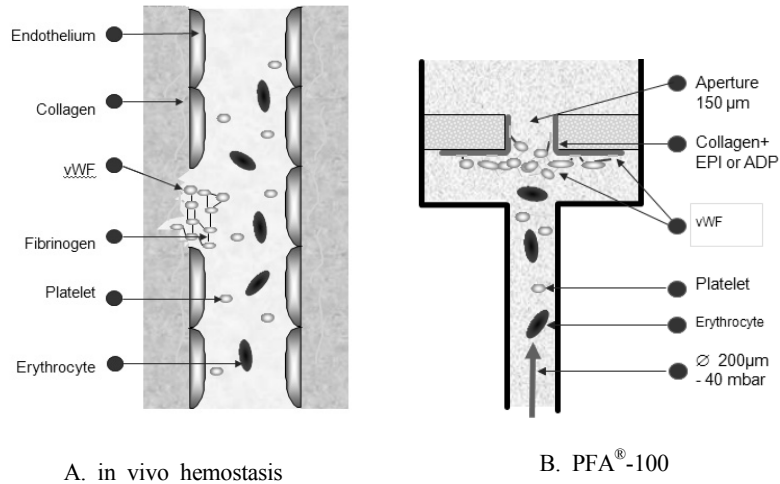


Fig. 1. Schematic feature for in vivo hemostasis (A) and in-vitro simulation in PFA[®]-100 (B)

착되어 응집을 일으켜 구멍이 막히는 폐색시간(closure time, CT)을 초(sec)로 보고한다(Fig. 1). 현재 상용화된 카트리지는 collagen/epinephrine(이하 CEPI)와 collagen/ADP(이하 CADP)이며, 검사 가능한 CT의 최대값은 300초이다. PFA[®]-100의 임상적 적용은 출혈성 질환의 일차선별 검사로서 수술 전 또는 출혈성 위험을 예측할 수 있는 검사, 아스피린 저항성과 효능을 검출할 수 있는 검사 등의 목적으로 사용되고 있다(Francis 등, 1999; Buyukasik 등, 2002; Harrison 등, 2002). 수술 전 환자의 출혈성을 선별하는 검사법으로 현재까지 많은 검사실에서 이용되는 출혈시간(bleeding Time, BT)은 혈소판 수 감소, 혈소판 기능이상, 혈관이상, 본빌레브란트씨병(von Willebrand disease, vWD) 등에서 연장될 수 있으나, 재현성, 민감도가 낮다고 보고되고 있다(Francis 등, 1999; Buyukasik 등 2002). 일반적으로 수술 중 혈소판기능 이상으로 지혈에 문제가 있는 경우는 3~5% 정도로 보고되어 있고, 이중 94.3%는 일차지혈 이상이 원인이었다(Koscielny 등, 2004a).

연구자들은 PFA[®]-100을 이용한 CEPI와 CADP의 참고치 범위를 산정하고 비정상적으로 연장된 CT 값의 원인을 분석하였고, 수술 전 지혈 이상의 선별검사로서 적용 가능한 PFA[®]-100의 임상적 알고리즘을 적용하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

PFA[®]-100의 임상적 유용성을 보기 위하여 2007년 10월부터 2008년 4월까지 수술전 혈소판 기능검사로 의뢰한 환자 1,545 명의 임상검체를 대상으로 하여 분석하였다. 또한 참고범위 설정을 위하여 혈액학 검사(혈소판 수, 헤마토크릿 등)와 혈액응고 검사(PT, aPTT)가 정상인 11세부터 88 세까지(평균 43.5 세)의 외래환자 460 명(남자 : 230 명, 여자 : 230 명)을 대상으로 하였다.

2. 방법

PFA[®]-100의 CEPI와 CADP 검사를 위한 채혈 및 검사의 과정은 표준화된 지침과 제조사의 지침을 따랐고, 채혈은 숙련된 채혈자에 의해 21 게이지 주사침, 3.2% 염화구연산 채혈관을 사용하였다. 채혈 후 채혈관을 약 5 회 부드럽게 섞어주어 혈소판 활성화를 방지 하였다. 냉장 보관된 카트리지는 15 분 실온에 방치한 후 기기에 장착하였다. 5 회 정도 부드럽게 섞어준 전혈 800 μL를 카트리지가 가장자리에 서서히 주입하였다. 카트리지가 장착된 카세트를 분석기기의 회전판에 밀어 넣고 검사를 시작하여 폐색시간(CT)을 초 단위로 측정하였다. 검사는 검체 채취 후 2 시간 이내에 완료하였다.

CEPI의 참고치 범위는 95 백분위(percentile)을 기준으로 남자와 여자의 참고치 범위를 각각 설정하였고,

CADP는 국내에서 연구된 참고범위의 값을 사용하였다 (조 등, 2007). CEPI 및 CADP의 연장 요인을 분석하였고 실제 경험한 예를 PFA[®]-100의 임상적 알고리즘 (Buyukasik 등, 2002)에 적용해 보았다.

값을 보인 경우는 248 예(16.59%) 였다. CADP는 총 87 건 중 15 예(17.2%)에서 연장된 CT 값을 보였고 두 검사 모두 연장된 경우는 3 예였다. CEPI에서 연장되었으나 CADP에서 정상인 경우는 8 예였다(Table 1).

III. 결 과

1. PFA[®]-100 검사의 참고치

CEPI 참고치 범위는 외래환자에서 결과에 영향을 줄 수 있는 요인들이 정상 범위인 것을 선별한 결과 95 백분위에서 남자 84~251 초, 여자 85~249 초였다. CADP의 참고치는 국내에서 연구된 결과를 인용하였는데, 남자에서 54~115 초, 여자에서 67~123 초였다.

2. CEPI 및 CADP의 연장 요인 분석

2007년 10월부터 2008년 4월까지 수술 전 혈소판 기능 검사로 의뢰된 1,600 명의 환자들을 PFA[®]-100 CEPI 카트리지를 사용하여 CT를 측정하였고, 그 중 연장된 CT

Table 1. Frequencies of prolonged CEPI and/or CADP CT

	Prolonged	Normal	Total
CEPI	248 (16.5%)	1297 (83.9%)	1,545
CADP	15 (17.2%)	72 (82.8%)	87
prolonged CEPI & prolonged CADP	3 (3.5%)		87
prolonged CEPI & Normal CADP	8 (9.2%)		87

PFA[®]-100의 알고리즘 상 CEPI를 선별검사로 이용하게 되는데, CEPI의 CT 값이 연장된 248 예 중 162 건(53.5%)은 아스피린 등의 약제를 투약 받고 있는 경우였다. 혈액학적 이상 소견이 있는 경우는 혈소판 수가 감소된 56 건(18.5%)과 헤마토크릿이 감소된 106 건(35.0%)이었다.

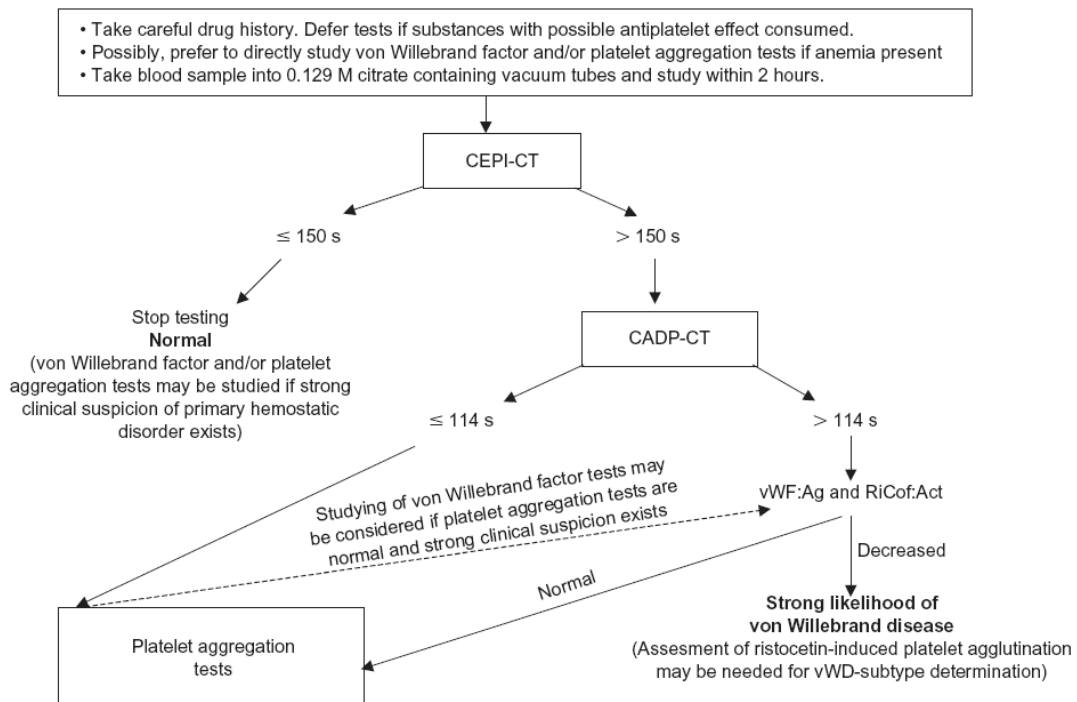


Fig. 2. Algorithm for the use of PFA[®]-100 for screening of platelet function disorders and von Willebrand diseases.

3. PFA[®]-100의 임상적 알고리즘 적용

CEPI와 CADP의 CT 값이 모두 연장된 3 예 중 환자의 추적 관찰이 가능했던 1 예를 경험하였다. 58 세 여자 환자로 담낭염에 의한 담낭절제술을 받기 위해 외과 외래 진료 중 수술 전 검사에서 헤모글로빈 12.8 g/dL, 헤마토크릿 38.0%, 혈소판 수 $223 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 정상하였고 생화학적 검사에서도 모두 정상이었다. 그러나 CEPI CT 값이 270 초로 연장되어 CADP를 실시한 결과 206 초로 연장된 결과를 보였다. 결국 PFA[®]-100의 임상적 알고리즘 (Fig. 2)에 따라 vWF(VIII Related Ag)과 vWF(Ristocetin Cofactor) 검사를 시행하여 이상이 없음을 확인한 후 수술을 시행하였다.

IV. 고 찰

PFA[®]-100은 일차지혈과정 평가에 있어 임상적으로 유용하여 출혈경향 질환의 선별 및 수술 전 출혈위험의 선별적 평가에 유용하다고 알려져 있다(Raman과 Silverman, 2001; Avidan 등, 2004; Kosciely 등, 2004b; Harrison 등, 2005). 기존의 민감도가 낮은 출혈시간 (bleeding time, BT)으로는 혈소판 기능 이상을 검출하는데 한계가 있다 (Francis 등, 1999). 이에 반해 PFA[®]-100은 신속한 혈소판 기능검사로 특히 아스피린에 의한 출혈위험 및 치료 모니터링 하는 검사장비로 유용하다. 최근에는 PFA[®]-100은 혈소판 억제약물 치료 모니터링 목적으로 연구되고 있어(Harrison 등, 2005) 혈소판 억제 약물 중 아스피린이나 GPIIb/IIIa 억제제에 민감하게 사용되고 있다(Kjell 등, 2003; Grundmann 등, 2003). 또한 혈소판 기능 장애 중 Bernard-Soulier syndrome이나 Glanzmann's thrombasthenia는 민감하게 측정가능하며 vWD 진단에도 민감도가 높다고 보고되고 있다(Favoloro 등, 1999; Jilma, 2001; Harrison 등, 2002; Franchini 등 2005).

본 연구에서 CEPI 참고치 범위는 95 백분위에서 남자 84~251 초, 여자 85~249 초였는데 국내의 다른 연구(조 등, 2007)에서는 남자 79~207 초, 여자 86~171 초로 상한 값에서 다소 차이를 보였다. 따라서 이 검사에서 정도관리 물질이 없다는 점을 감안하여 검사실에서는 반드시 참고치를 설정하고 주기적으로 정상인의 검체로 확인을 하는 것이 필요하다.

본 연구에서 1,545 명의 환자들을 PFA[®]-100 CEPI 카트리지를 사용하여 CT를 측정하였고, 그 중 248 예 (16.5%)에서 연장된 값을 보였다. 이는 다른 연구(Francis 등, 1999)의 결과(20.4%)와 비슷하였다. PFA[®]-100의 알고리즘 상 CEPI를 선별검사로 이용하고 이상이 발견되면 CADP 검사를 실시하게 된다(Buyukasik 등, 2002). CEPI의 CT 값이 연장된 248 예 중 162 건(53.5%)은 아스피린 등의 약제를 투약 받고 있는 경우였다. 21 개이지 보다 가는 채혈 바늘이나 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만의 혈소판 수, 30% 미만의 헤마토크릿 치는 PFA[®]-100의 CT를 연장시킬 수 있으므로 주의해야 하는데(Harrison 등, 1999) 혈소판 수가 감소된 56 건(18.5%)과 헤마토크릿이 감소된 106 건 (35.0%)이 이에 해당되는 경우였다.

CEPI와 CADP의 CT 값이 모두 연장된 3 예 중 1 예에서 PFA[®]-100의 임상적 알고리즘(Fig. 2)을 적용하여 보고서 작성하였고 앞으로 이것에 따라 추가 검사를 실시하거나 환자의 혈소판 기능을 판정하는데 이용할 수 있을 것으로 생각되었다. 민감도가 높은 PFA[®]-100 CEPI 검사를 통해 혈소판기능에 이상이 있는 환자를 선별하고, CEPI 결과 이상이 있는 환자를 PFA[®]-100 CADP 검사를 통해 아스피린의 영향이나 혈소판 질환의 가능성을 구별하고 두 검사에서 모두 이상이 있는 경우, 즉 혈소판 기능 이상이 의심되는 환자에서는 vWF:Ag와 Ricof:Act검사로 von Willebrand disease의 가능성을 확인해야 한다.

PFA[®]-100은 다양한 용도로 쓰일 수 있는 혈소판 기능 검사 장비이므로 검사실에서 합리적 사용을 위한 전략을 결정한다면 환자에게 편리함을 제공하는데 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Andorsen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 108:37-42, 2003.
2. Avidan M, Alcock E, Da Fonseca J, Ponte J, Desai J, Despotis G, Hunt B. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with

- clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 92(2):178-186, 2004.
3. Buyukasik Y, Karakus S, Goker H, Haznedararoglu D, Ozatli D, Sayinalp N, Ozcebe O, Dundar S, Kirazli S. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coag and Fibrin* 13(4): 349-353, 2002.
 4. Favoloro EJ, Facey D, Henniker A. Use of a novel platelet function analyzer (PFA[®]-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand Factor to screen for von Willebrand's Disease and other disorders. *Am J Hematol* 62:165-174, 1999.
 5. Franchini M. The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use. *Clin Lab* 51(7-8):367-372, 2005.
 6. Francis J, Francis D, Larson L, Helms E, Garcia M. Can the Platelet Function Analyzer (PFA[®])-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice?. *Platelets* 10:132-136, 1999.
 7. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 250:63-66, 2003.
 8. Harrison P, Robinon M, Mackie I, Joseph J, McDonald S, Liesner R, Savidge G, Pasi J, Machin S. Performance of the platelet function analyzer PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10:25-31, 1999.
 9. Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haem* 24:225-232, 2002.
 10. Harrison P. The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 130(1):3-10, 2005.
 11. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): A tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 138(3):152-163, 2001.
 12. Koscielny J, Von Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 10(2):155-166, 2004a.
 13. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 10(3):195-204, 2004b.
 14. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vivo platelet function analyzer-PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 21 Suppl 2:106-112, 1995.
 15. Raman S, Silverman NA. Clinical utility of the platelet function analyzer(PFA-100) in cardiothoracic procedures involving extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122(1):190-191, 2001
 16. 조영욱, 지현숙, 장성수, 박찬정. 한국인 성인에서 Platelet Function Analyzer-100 폐색시간의 분석 전 변수 확인 및 참고범위 설정. 대한진단검사의학회지 27(5):318-323, 2007.