Causes and Neonatal Outcome of Early-Onset Thrombocytopenia in Preterm Neonates

Jung Min Lee, M.D., Seul Bee Lee, M.D., So Yeon Shim, M.D., Su Jin Cho, M.D., and Eun Ae Park, M.D.
Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: Thrombocytopenia is the most common hematologic abnormality diagnosed in the neonatal intensive care unit (NICU). We investigated the causes and neonatal outcomes of early-onset thrombocytopenia in preterm neonates and compared clinical outcomes between neonates in an early-onset thrombocytopenia group who have received and those who have not received platelet transfusion in order to assess the clinical significance of early-onset thrombocytopenia in preterm infants.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of preterm neonates born earlier than 34 weeks' gestation who were admitted to the NICU between January 2005 and September 2014. 412 preterm neonates born earlier than 34 weeks' gestation were enrolled. The early-onset thrombocytopenia group (n=90) had a platelet count $\leq 150,000/\text{mL}$ within the first 72 hours of life. We investigated maternal and neonatal characteristics, and neonatal outcomes in the group and compared these with those of a control group (n=322).

Results: The neonates with early-onset thrombocytopenia tended to have lower gestational age, birth weight and Apgar scores than controls. Maternal hypertension and lower Apgar score at birth were predictive factors of early-onset thrombocytopenia. No differences in clinical outcomes were observed between the two groups. Clinical outcomes did not significantly differ between the groups regardless of whether the neonates received platelet transfusion or not.

Conclusion: Early-onset thrombocytopenia had no effect on the neonatal outcomes of the preterm infants. Platelet transfusion did not affect the clinical outcomes of the neonates in the early-onset thrombocytopenia group. Thus, we suggest a larger controlled study on early-onset thrombocytopenia in newborns in order to establish more-efficient treatment guidelines.

Key Words: Thrombocytopenia, Preterm, Prognosis, Platelet transfusion

Received: 31 March 2015

Revised: 5 May 2015

Accepted: 5 May 2015

Correspondence to:

Eun Ae Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Mok 5-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-5574

Fax: +82-2-2653-3718

E-mail: pea8639@ewha.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

혈소판은 건강한 태아에서 임신 첫 삼분기가 끝나가는 시점에 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 에 도달하여

만삭까지 유지된다¹⁻⁷⁾. 국가에 따라, 기관에 따라 이견이 있지만⁸⁾ 신생아 혈소판의 정상 수치는 성인과 같은 $150-450 \times 10^3/\text{mm}^3$ 라는 기준이 일반적으로 적용되고 있다^{9,10)}.

혈소판 감소증은 신생아의 가장 흔한 혈액학적 이상으로 신생아 중환자실(neonatal intensive care unit, NICU)에 입원하는 신생아 4명 중 1명 정도가 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만, 20명 중 1명 정도가 $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 감소를 보인다¹⁾. 전반적인 신생아의 혈소판 감소증 유병률이 0.7-0.9%로 낮다는 점에서 볼 때, 아픈 신생아의 혈소판 감소증 유병률이 이처럼 높다는 것은 매우 대조적인 결과이다²⁻⁵⁾. Baer 등¹¹⁾은 신생아의 혈소판 감소증 발생률을 1,000 g 미만의 극소 저체중 미숙아에서는 약 75%로, 750 g 미만의 초극소 저체중 미숙아 군에서는 85-90%로 보고하였다¹²⁾. Choi 등¹³⁾은 신생아 중환자실에 입원한 32주 미만, 1,000 g 미만의 초극소 저체중 미숙아 88명을 대상으로 한 국내 연구에서 82명, 즉 93.2%가 한번 이상 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 감소증을 보였다고 보고하고 있으며, 이들 대부분이 출생 후 이른 시점에 혈소판 감소증을 보였다.

신생아의 혈소판 감소증은 생후 72시간을 기준으로 조기 혈소판 감소증과 후기 혈소판 감소증으로 나누어진다. 조기 혈소판 감소증은 심하지 않은 경우가 많고, 7-10일 이내에 저절로 해소되는 경우가 많으므로 보통 치료를 필요로 하지 않는다^{1-4,7,14-16)}. 혈소판 감소증은 중증도에 따라 $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 는 경증, $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 는 중등증, $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만은 중증으로 나누어지며¹⁻³⁾, 중증이거나 10일 이상 지속되는 조기 혈소판 감소증의 경우에만 추가적인 검사가 필요하다고 알려져 있다¹¹⁾. 혈소판 수혈은 현재 유일한 혈소판 감소증의 치료 방법으로^{1-4,6,7)}, 심각한 출혈이 지속되는 심한 혈소판 감소증에서 혈소판 수혈의 치료 효과에 대해서는 논란의 여지가 없을 것이다⁴⁾. 그러나 미숙아의 예방적 혈소판 수혈이 뚜렷하게 효과를 보았다는 연구 역시 아직 존재하지 않는다^{4,6,7,14,15)}.

신생아, 특히 미숙아의 출혈은 NICU에서 흔하게 마주치는 문제 중 하나로, 출혈을 보이는 신생아의 혈소판 수치를 포함한 전체혈구 계산(complete blood cell count, CBC)은 진단 및 치료를 위한 접근 중 첫번째 단계에 해당한다⁶⁾. 그러나 신생아의 혈소판 수치와 출혈 위험성 간의 분명한 상관 관계가 밝혀진 연구는 현재까지 없다^{14,15)}.

그럼에도 불구하고 혈소판은 신생아 중환자실에서 적혈구 다음으로 자주 수혈되는 혈액제제로, 미숙아에서 특히 다른 연령군보다 높은 혈소판 수치에서 빈번하게 수혈되는 경향이 있다. 성인, 혹은 나이가 많은 소아에서 보다 신생아에서 수혈에 따른 위험이 심각할 수 있다는 점에서 볼 때^{4,6)}, 미숙아의 예방적 혈소판 수혈의 필요성에 대한 면밀한 검토가 필요하다.

따라서 본 연구는 첫째, 34주 미만의 미숙아에서 발생한 조기

혈소판 감소증의 원인 인자와 임상 결과를 파악하고 둘째, 예방적 혈소판 수혈 여부에 따른 임상적 결과를 분석하며 이를 통해 고위험 미숙아의 조기 혈소판 감소증 발생을 예측하고 불필요한 치료와 검사를 줄일 수 있는 통계적 근거를 마련하고자 한다.

대상 및 방법

본 연구의 대상은 2005년 1월부터 2014년 9월까지 10년간 이대목동병원 신생아 중환자실에 입원한 34주 미만의 미숙아 525명을 대상으로 후향적으로 진행되었다. 총 90명의 신생아가 출생 72시간 이내에 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 감소증을 보여 조기 혈소판 감소증군으로 분류되었다. 심한 선천성 기형을 가진 경우와 생후 72시간 내 사망, 전원을 통한 퇴원 및 의무기록 불충분으로 113명이 제외되었으며 대조군은 322명이었다.

조기 혈소판 감소의 원인 분석을 위해 산모 측 인자로 산모의 출산 당시 혈소판 수치와 고혈압 유무, 당뇨와 용모 양막염 여부, 조기 양막 파열 여부를 산모와 신생아의 입원 기록을 통해 조사하였다. 산모의 당뇨와 고혈압은 임신 전 혹은 임신 중 진단된 경우를 모두 포함 하였다. 신생아 측 인자로 출생 시 백혈구, 혈소판 수치와 재태 연령, 출생체중, 출생 후 1분, 5분 아프가 점수, 자궁 내 발육지연 여부를 확인하였다. 연구 대상이 된 신생아는 모두 출생 당시 혈액 검사를 하였으며, 출생 당시 혈액 검사 결과에 이상이 있거나 환자의 전신상태가 악화되는 경우 출생 48-72시간 이내에, 출생 당시 혈액 검사 결과가 정상이면서 환자 상태가 안정적인 경우 생후 7일에 다시 검사를 시행하였다. 혈소판 수치는 생후 72시간 이내 시행된 결과 중 가장 낮은 값을 얻었다. 백혈구 수치는 출생 당시의 수치였다. 재태 연령과 자궁 내 성장 지연 여부를 산모의 입원기록에서 확인하였다. 다른 병원에서 출생한 환자의 경우 본원 신생아 중환자실 입원 당시 병력 청취를 근거로 하였다. 임상적 예후 분석을 위해 생후 7일 이내 배양검사로 증명된 패혈증과 약물 혹은 외과적 치료가 필요했던 동맥관 개존증¹⁷⁾, 3단계 이상의 뇌실 내 출혈 유무¹⁸⁾, Bell's stage II 이상의 괴사성 장염¹⁹⁾과 폐출혈, Jobe와 Bancalari²⁰⁾의 Modified criteria of bronchopulmonary dysplasia를 진단 기준으로 한 기관지폐 형성 이상 유무, 입원 중 사망률을 조사하였다.

삼관한 기관 내강에서 지속적으로 피가 섞인 분비물이 나오면서 숨털로 뒤덮인 듯 한 특징적인 단순 흉부 방사선 소견을 보이고, 호흡부전의 임상양상을 보이는 경우 폐출혈로 진단하였고²¹⁾, 입원 중 사망률은 생후 72시간 이후, 신생아 중환자실 입원 중의 사망을 기준으로 하였다.

조기 혈소판 감소증 환자 중 생후 일주일 이내에 혈소판 수혈을 받은 환자들의 생후 72시간 이내 가장 낮았던 혈소판 수치와 재태

연령, 출생 시 몸무게를 조기 혈소판 감소증 환자 중 일주일 이내 혈소판 수혈을 받지 않은 군과 비교하였다. 임상적 결과는 생후 7 일 이내 배양검사로 증명된 패혈증과 동맥관 개존, 3단계 이상의 뇌실 내 출혈 유무, 괴사성 장염과 폐 출혈, 기관지폐 형성 이상 유무, 입원 중 사망률을 근거로 비교분석 하였다. 본원 신생아 중환자실에서 혈소판 수혈을 받은 기준은 American Association of Blood Bank 에서 제시한 기준에 따라, 증상 없이 $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 수치를 보일 때 예방적, 혹은 진행 중인 출혈을 의미하는 증거가 있으면서 혈소판 수치가 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만일 때 치료적 투여를 시행하였다⁸⁾. 통계 분석은 SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 통해 이루어졌으며 Chi-Square Test (Fisher's exact test, Likelihood ratio test for trend) 및 다변량 분석을 시행하였다. 다변수 로지스틱 회귀분석을 통해 환자의 재태 연령과 출생 체중에 따른 임상적 결과를 보정하고 Odds ratio와 95% 신뢰구간을 결정하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 보았으며 관찰 값은 평균±표준편차로 표기 하였다.

결과

조기 혈소판 감소증군은 총 90명이었고, 이중 67명이 경증, 22명이 중등증 및 1명이 중증으로 구분되었다. 조기 혈소판 감소증 군과 대조군의 생후 72시간 이내 혈소판 수치는 각각 평균 $112 \pm 24 \times 10^3/\text{mm}^3$ 과 $246 \pm 52 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었다($P < 0.001$). 백혈구 수치는 $118 \pm 8 \times 10^3/\text{mm}^3$ 와 $131 \pm 13 \times 10^3/\text{mm}^3$ 으로 조기 혈소판 감소증군에서 유의하게 낮았다($P = 0.002$). 조기 혈소판 감소증의 원인 중 산모측 인자를 분석한 결과 분만 시 산모의 혈소판 수치는 조기 혈소판 감소증군에서 $184 \pm 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, 대조군에서 $211 \pm 56 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 조기 혈소판 감소증군에서 통계적으로 유의하게 낮은 수치를 보였고($P = 0.006$), 산모의 고혈압은 조기 혈소판 감소증군에서 29명(32.2%), 대조군에서 33명(10.2%)으로 통계적으로 유의하게 조기 혈소판 감소증군에서 높은 비율을 보였다. 산모의 당뇨, 용모양막염과 조기 양막 파열은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 신생아 측 인자 중 평균 재태 연령은 30.0 ± 2.6 주와 31.0 ± 2.7 주($P = 0.016$), 평균 출생체중은 1.3 ± 0.4 kg과 1.6 ± 0.5 kg으로 모두 조기 혈소판 감소증군이 낮았으며, 이는 통계적으로 유의한 차이임이 확인되었다($P < 0.001$). 1분 아파가 점수는 각각 5 ± 2 점과 6 ± 2 점($P < 0.001$), 5분 아파가 점수는 각각 7 ± 2 점과 8 ± 2 점으로 모두 조기 혈소판 감소증 군에서 유의하게 낮았다($P = 0.001$). 자궁 내 성장지연 역시 조기 혈소판 감소증 군에서 18.9%로 4.7%였던 대조군 보다 빈도가 높았다($P < 0.001$) (Table 1). 재태 연령과 출생체중으로 보정한 조기 혈소판 감소증의 원인에 대한 다변량 분석 결과 통계적으로 유의한 차이를 보인

인자는 산모의 고혈압과 환자의 5분 아파가 점수였다. 산모의 고혈압의 경우 Odds ratio는 2.26, 95% 신뢰구간은 1.12-4.55였고 *P* 값은 0.023 이었으며, 환자의 5분 아파가 점수는 Odds ratio 0.78, 95% 신뢰구간은 0.66-0.91, *P* 값은 0.002 였으며, 산모에게 고혈압 병력이 있는 경우, 신생아의 5분 아파가 점수가 낮을 수록 조기 혈소판 감소증의 빈도가 높아지는 것으로 나타났다(Table 2). 조기 혈소판 감소증 군과 대조군 간의 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈, 배양 검사로 확인된 패혈증 발생 빈도와 사망률은 차이가 없었으며 동맥관 개존만이 조기 혈소판 감소증군에서 52명(57.8%), 대조군에서 143명(44.4%)으로 통계적으로 의미 있게 조기 혈소판 감소증

Table 1. Demographic Data of the Study Population

	Early thrombocytopenia group (n=90)	Control group (n=322)	<i>P</i> -value
Platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	112±24	246±52	<0.001
WBC count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	118±8	131±13	0.002
Maternal platelet count at labor ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	184±50	211±56	0.006
Maternal hypertension (n, %)	29 (32.2)	33 (10.2)	<0.001
Maternal DM (n, %)	3 (3.3)	18 (5.7)	0.588
Chorioamnionitis (n, %)	39 (43.3)	98 (30.4)	0.023
PROM (n, %)	15 (16.7)	111 (34.5)	0.001
Gestational age (wks)	30.0±2.6	31.0±2.7	0.016
Birth Weight (kg)	1.3±0.4	1.6±0.5	<0.001
A/S (1 minute)	5±2	6±2	<0.001
A/S (5 minute)	7±2	8±2	<0.001
Male (n, %)	52 (57.8)	183 (56.8)	0.905
IUGR (n, %)	17 (18.9)	15 (4.7)	<0.001

Values are expressed as Mean±SD.

Abbreviations: WBC, white blood cell; DM, diabetes mellitus; PROM, premature rupture of membrane; A/S, apgar score; IUGR, intrauterine growth restriction.

Table 2. Causative Factors of Early-Onset Thrombocytopenia in the Preterm Neonates According to Multivariate Regression Analysis Results

	Odds ratio	CI 95%	<i>P</i> -value
Maternal platelet count at labor	0.97	0.82-1.21	0.574
Maternal hypertension	2.26	1.12-4.55	0.023
Chorioamnionitis	0.66	0.08-5.46	0.701
PROM	0.54	0.29-1.03	0.062
Gestational age	0.97	0.87-1.08	0.557
A/S (5 minute)	0.78	0.66-0.91	0.002
IUGR	2.31	0.95-5.60	0.064

Abbreviations: CI, confidence interval; PROM, premature rupture of membrane; A/S, Apgar Score; IUGR, intrauterine growth restriction.

Table 3. Comparison of Clinical Outcomes during Hospitalization between the Early-Onset Thrombocytopenia and Control Groups

	Early thrombo- cytopenia group (n=90)	Control group (n=322)	P- value
Culture proven sepsis			
within 7 days (n, %)	25 (27.8)	74 (23)	0.402
PDA (n, %)	52 (57.8)	143 (44.4)	0.031
IVH (Grade≥III) (n, %)	6 (6.7)	8 (2.5)	0.091
NEC (Grade>II) (n, %)	5 (5.6)	14 (4.3)	0.579
Pulmonary hemorrhage (n, %)	10 (11.1)	17 (5.3)	0.056
BPD (n, %)	24 (26.7)	87 (27)	1.000
Mortality (n, %)	13 (14.4)	26 (8.1)	0.101

Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

Table 4. Clinical Outcomes associated with Early-Onset Thrombocytopenia According to Multivariate Regression Analysis Results

	Odds ratio	CI 95%	P-value
Culture proven sepsis within 7 days	1.13	0.62-1.07	0.696
PDA	1.19	0.69-2.06	0.523
IVH (Grade≥III)	2.39	0.71-8.01	0.159
NEC (Grade>II)	0.94	0.30-2.91	0.909
Pulmonary hemorrhage	1.05	0.04-2.72	0.928
BPD	0.53	0.27-1.05	0.069
Mortality	1.86	0.87-3.97	0.109

Abbreviations: CI, confidence interval; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

군에서 높은 빈도를 보였다(Table 3). 재태 연령과 출생체중으로 보정한 다변량 분석을 시행한 결과 조기 혈소판 감소증군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 임상적 결과의 차이는 보이지 않았다(Table 4).

조기 혈소판 감소증군에서 72시간 이내에 혈소판 수혈을 시행한 경우는 90명 중 11명으로, 혈소판 수치는 혈소판 수혈을 시행받은 11명이 $90 \pm 26 \times 10^3/\text{mm}^3$, 시행 받지 않은 79명이 $115 \pm 22 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였다. 재태 연령은 29.8 ± 2.7 주, 출생 체중은 1.3 ± 0.4 kg으로 혈소판 수혈을 받지 않은 조기 혈소판 감소증군의 29.7 ± 2.0 주, 1.1 ± 0.3 kg과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 군의 예후를 비교하였을 때 배양검사로 확진된 패혈증, 동맥관 개존, 3단계 이상의 뇌실내 출혈, 괴사성 장염과 폐출혈, 기관지폐이형성과 입원 중 사망률 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5).

Table 5. Comparison of Clinical Outcome or Clinical Findings between the Platelet Transfusion and Non-Transfusion Groups within the Early-Onset Thrombocytopenia Group

	Group that received platelet transfusion (n=11)	Non transfusion group (n=79)	P- value
Gestational age (wks)	29.8 ± 2.7	29.7 ± 2.0	0.837
Birth weight (kg)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.114
Platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	90 ± 26	115 ± 22	0.871
Culture proven sepsis within 7 days (n, %)	5 (45.5)	20 (25.3)	0.171
PDA (n, %)	7 (63.6)	45 (57.0)	0.754
IVH (Grade≥III) (n, %)	0 (0)	6 (7.6)	1.000
NEC (Grade>II) (n, %)	0 (0)	5 (6.3)	1.000
Pulmonary Hemorrhage (n, %)	3 (27.3)	7 (8.9)	0.102
BPD (n, %)	3 (27.3)	21 (26.6)	1.000
Mortality (n, %)	0 (0)	13 (16.5)	0.355

Values are expressed as Mean±SD.

Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

고찰

본 연구에서 신생아의 재태 연령과 출생체중, 아파가 점수가 낮을수록 조기 혈소판 감소증의 빈도가 증가하는 것으로 보였다. 조기 혈소판 감소증을 보였던 미숙아들의 임상적 결과는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았으며, 생후 일주일 이내에 혈소판 수혈을 받은 환자의 수는 매우 적어 통계적 의미를 얻기 어려웠으나 임상적 결과에 있어 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

산모의 고혈압, 당뇨 중 고혈압과 달리 당뇨는 조기 혈소판 감소증의 원인적 인자임이 입증되지 못했으나, 산모의 당뇨와 조기 혈소판 감소증 간에 인과적 관계가 없다는 결론을 내리기에에는 이론적 근거가 부족할 것으로 보인다.

본 연구 결과는 미숙아의 신생아기 혈소판 감소증의 위험인자로서 산모의 고혈압, 자궁 내 성장 지연, 낮은 재태 연령 및 작은 출생체중, 낮은 5분 아파가 점수를 제시한 Beiner 등²²⁾의 연구를 뒷받침 하였다. 또한, 주산기 가사를 겪은 후기 미숙아의 5분 아파가 점수가 낮을 수록 평균 혈소판 수치가 낮아진다는 Boutaybi 등²³⁾의 연구와는 각자 다른 환자 군에서 낮은 아파가 점수와 조기 혈소판 감소증 간의 상관성을 밝혔다라는 점에서 각각의 의의가 있는 것으로 보인다.

신생아의 조기 혈소판 감소증 원인으로 생각되는 주된 기전은 혈소판 생성인자의 감소이다^{5,6,9,10,15)}. 산모의 고혈압과 당뇨, 이로

인한 태반의 부적절성과 주산기 저산소증, 산전 혹은 주산기 감염이 태아의 혈소판 생성인자를 감소 시키고 거대 핵 세포 형성을 저하하여 혈소판 감소증을 유발하는데^{2,4,10}, 이것이 신생아, 특히 미숙아의 조기 혈소판 감소증을 일으킬 것이다.

감염이나 과중성 혈판 내 응고와 같이 혈소판 소모를 증가시키는 상황도 혈소판 감소증의 원인이 되지만^{2,4}, 이 기전은 과사성 장염이나 패혈증으로 인한, 보다 후기에 나타나는 심한 혈소판 감소증을 더욱 잘 설명하는 것으로 보인다.

신생아의 혈액은 성인과 다른 특성을 가지고 있어, 혈소판 작용체에 대한 반응성이 성인보다 떨어지는데도(hyporeactivity) 건강한 만삭아의 출혈시간이 성인보다 오히려 짧다^{5,6}. 즉, 여러 요소를 고려할 때 혈소판 수치만으로 신생아의 출혈 경향을 평가할 수는 없다¹⁷. 따라서, 임상적으로 의미 있는 큰 출혈의 위험성과 생후 초기의 혈소판 수치 간에 명확한 상관관계를 보이지 않았던 본 연구는 이론적으로 뒷받침을 얻을 수 있다.

혈소판 수혈로 인해 발생할 수 있는 위험성, 즉 혈소판 수혈을 통한 감염이나 혈관 확보의 어려움, 혈관 외 유출에 따른 문제, 잘못된 종류 혹은 양을 수혈했을 때 나타날 수 있는 문제가 신생아에서 특히 심각하다^{4,6}는 점을 고려하면 예방적 혈소판 수혈은 더욱 신중히 고려되어야 한다.

현재 가장 널리 이용되고 있는 혈소판 수혈의 기준은 American Association of Blood Bank 에서 제시한 증상 없이 $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 수치를 보일 때 예방적 투여, 혹은 진행 중인 출혈을 의미하는 증거가 있으면서 혈소판 수치가 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만일 때 치료적 투여이다⁸. 2004년 Gibson 등²⁴이 제시한 british committee for standards in haematology (BCSH) 지침에서는 $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ 미만의 혈소판 수치를 보이는 모든 신생아에게 혈소판 수혈을 권유하고 있다. 그러나 낮은 혈소판 수치와 대출혈 빈도 간의 상관성이 밝혀진 연구가 없다는 점에서 이 기준들의 적절성에 대해서는 논란의 여지가 있다⁸.

다만 본 연구에서 조기 혈소판 감소증군에 포함된 90명의 혈소판 수치가 평균 $111 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 경증에 해당했다는 점, 90명 중 혈소판 수혈을 시행한 환자는 11명에 불과하였다는 점은 결과의 통계적 의미를 부각시키기에 부족하다.

이것은 조기 혈소판 감소증이 대개 경증에서 중등증에 해당하기 때문으로 보이나, 보다 심한 조기 혈소판 감소증을 보이는 경우에도 이후 임상적 결과에 미치는 영향이 없을 지에 대한 의문을 남긴다. 그러나 생후 72시간 이내에 중증에 해당한 환자가 1명, 혹은 중등도의 혈소판 수치를 보인 환자가 23명으로 실험군을 세분하였을 때 통계적으로 의미 있는 결과를 얻을 수 없었다는 점이 본 연구의 한계였다.

따라서 앞으로 신생아 조기 혈소판 감소증에 대한 혈소판의 기준치와 혈소판 수혈 등의 치료 방침을 결정하기 위해 보다 대규모

적이고 지속적인 연구 설계가 필요할 것으로 보인다. 특히 드물지만 치료를 고려할 주된 대상이 되는 중증, 혹은 중등도 이상의 조기 혈소판 감소증 환자군에 대하여 재태연령, 출생체중, 성별 등 다양한 조건으로 짝짓기 된 대조군과의 비교, 분석을 통한 환자-대조군 연구 설계를 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:256-64.
- 2) Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008;84:499-506.
- 3) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F359-64.
- 4) Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:512-6.
- 5) Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:506-11.
- 6) Ferrer-Marin F, Stanworth S, Josephson C, Sola-Visner M. Distinct differences in platelet production and function between neonates and adults: implications for platelet transfusion practice. *Transfusion* 2013;53:2814-21.
- 7) Charkravoty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;156:155-62.
- 8) Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Inter-NICU variation in rates and management of thrombocytopenia among very low birth weight infants. *J Perinatol* 2003;23:312-6.
- 9) Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol* 2009;33:3-11.
- 10) Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130-6.
- 11) Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;124:e1095-100.
- 12) Del Vecchio A. Evaluation and management of thrombocytopenic neonates in the intensive care unit. *Early Hum Dev* 2014;90:S51-5.
- 13) Choi JH, An YS, Kim IU, Lee JH, Kim DH, Kim HS. Risk factors and prognosis of early onset thrombocytopenia in extremely low birth weight infants. *Korean J Perinatol* 2012;23:251-8.
- 14) Stanworth SJ, Bennett C. How to tackle bleeding and thrombo-

- sis in the newborn. *Early Hum Dev* 2008;84:507-13.
- 15) Holzhauer S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:305-10.
- 16) Sung TJ. Disorders in hemostasis. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:14-22.
- 17) Evans N. Diagnosis of preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol* 2012;36:114-22.
- 18) Papil LA, Brustein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J pediatr* 1978;92:529-34.
- 19) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 20) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 21) Lodha A, Kamaluddeen M, Akierman A, Amin H. Role of hemocoagulase in pulmonary hemorrhage in preterm infants: a systematic review. *Indian J Pediatr* 2011;78:838-44.
- 22) Beiner ME, Simchen MJ, Sivan E, Chetrit A, Kuint J, Schiff E. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *Am J Perinatol* 2003;20:49-54.
- 23) Boutaybi N, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VE, van Zwet EW, Walther FJ, Lopriore E. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. *Vox Sang* 2014;106:361-7.
- 24) Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Hematol* 2004;124:433-53.