Review article

doi: 10.5385/jksn.2011.18.1.34

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

신생아에서의 항응고요법, 혈전용해요법 및 혈액제제 사용

서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실

최창원

Anticoagulation Therapy, Thrombolytic Therapy, and Use of Blood Products in Neonates

Chang Won Choi, M.D., Ph.D.

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

Neonatal coagulation disorders and thromboembolism require timely management. Failure to treat these conditions at the appropriate time may lead to death or the development of significant long-term sequelae. However, most current guidelines for managing neonatal coagulation disorders and thromboembolism are empiric and not based on randomized clinical trials. Thus, it is not easy to choose an appropriate management strategy for these conditions in clinical settings. In this review, therapeutic guidelines currently utilized in clinics and novel therapeutic options still under investigation are presented and reviewed.

Key Words: Neonate, Coagulation disorder, Thromboembolism, Anti-coagulation therapy

서론

현재 신생아에서의 혈전증 및 색전증에 대한 치료지침은 많은 부분이 성인에 대한 치료경험으로부터 유추하여 도입된 것이다. 그러나 신생아의 응고시스템은 성인과 구별되는 특성이 있기 때문에 성인에서 사용되는 항응고요법이나 혈전용해요법에 대한 반응 및 대사과정도 다를 것이라고 생각할 수 있으나 최근까지도 신생아에서의 혈전증 및 색전증에 대한 적절한 치료방법을 찾기 위한 잘 설계된 임상연구는 없었던 상태이다. 현재 통용되고 있는 신생아에 대한 구체적인 항응고제 및 혈전용해제 사용지침과 용법은 대부분 증례보고, 코호트 연구 및 전문가의 의견을 근거로 하여 만들어진 것이다. 혈전증 및 색전증의 치료 목적은 출혈의 위험을 최소화하면서 혈전증 및 색전증으로 인해 생명이 위험한 상태가 초래되는 것을 막고, 혈전의 증

가나 재발을 막고 장기 합병증이 발생하는 것을 막기 위함이다.

항응고요법(anticoagulation therapy)

1. Unfractionated heparin

Unfractionated heparin (UH)은 평균 분자량 15,000 kDa, 평균 45개의 saccharide unit으로 구성되어 있으며 antithrombin에 붙어 구조를 변형시킴으로써 antithrombin을 thrombin과 factor Xa의 강력한 저해제로 만들어 항응고효과를 발휘한다. 신생아에서는 antithrombin의 혈중농도가 낮고 제거율이 높기 때문에 같은 항응고효과를 보이기 위해서는 큰 소아나 성인에 비해 더 높은 용량의 UH를 필요로 한다¹⁾. 일반적으로 빨리 치료농도에 도달하기 위해 부하용량을 투여하고 이어서 유지용량을 투여한다. 1세 미만 영아의 경우 75 unit/kg를 부하용량으로

Received: 11 May 2011, Accepted: 17 May 2011

Correspondence to Chang Won Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumiro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7286, Fax: +82-31-787-4054, E-mail: choicw@snu.ac.kr

10분에 걸쳐서 투여하고 이어 28 unit/kg/hr를 유지용량으로 투여한다²⁾. 부하용량을 투여하거나 주입속도를 바꾼 경우 반드시 4시간 이내에 activated partial thromboplastin time (aPTT) 값을 확인해야 한다. 소아 연령에서는 aPTT 값이 heparin의 치료레벨과 70% 정도에서 비교적 정확하게 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있는데 상관관계가 좋지 않다고 생각되는 경우에는 혈중 anti-factor Xa 레벨을 확인하여 heparin 치료레벨을 모니터링한다³⁾. UH의 치료레벨은 0.35-0.7 unit/mL이다. Heparin 투여를 시작하기 전에는 complete blood count (CBC), prothrombin time (PT), aPTT를 확인해야 하고 heparin 치료 중에는 heparin에 의한 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)의 발생을 모니터링하기 위해 혈소판 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. UH를 근주하는 것은 피해야 한다. Heparin 치료 도중 출혈이 있거나, 외과적 처치를 하거나 혈소판 감소증이 발생하는 경우에는 heparin을 중단해야 한다. 이런 경우 정상적으로 체내 heparin의 제거율이 높기 때문에 heparin의 중단만으로도 heparin 효과를 신속히 소멸시킬 수 있으나 더 빠른 효과의 소멸이 필요한 경우에는 protamine sulfate를 투여할 수 있다. 1 mg의 protamine sulfate는 30분 전에 투여된 100 unit를 5분 안에 중화시킬 수 있다²⁾.

2. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin)

Low-molecular-weight heparin (LMWH)은 UH로부터만 들어지는데 분자량은 5,000 kDa이고 평균 15개의 saccharide unit으로 구성되어 있다. Factor Xa가 저해되기 위해서는 heparin이 antithrombin에만 붙으면 되고 LMWH는 크기가 작기 때문에 thrombin에 붙지 않고 antithrombin에만 붙기 때문에 factor Xa를 저해하는 데에 UH에 비해 더 유리하다⁴⁾. 신생아에게는 UH 보다는 LMWH이 여러모로 더 유리한데, 출혈의 위험이 더 적고, 정맥천자가 필요하지 않고, 모니터링이 덜 필요하기 때문이다. 또한 UH에 비해 약동학적 프로파일도 더 잘 예측가능하고 다른 치료에도 덜 영향을 받으며 HIT가 거의 발생하지 않는다²⁾. 생후 2-3개월 미만이면 체중 5 kg 미만인 어린 영아는 그 보다 더 큰 연령의 소아보다 더 높은 용량의 LMWH가 필요하며 이와 비슷하게 미숙아에서 만삭아에 비해서 더 높은 용량이 필요한 것으로 알려져 있다⁵⁾. 일반적으로 LMWH의 투여용량은 생후 2개월 미만은 초기 치료용량 1.5 mg/kg q 12 hr, 예방용량 0.75 mg/kg q 12 hr, 생후 2개월 이상은 각각 1.0 mg/kg q 12 hr, 0.5 mg/kg q 12hr가 권장된다⁶⁾. Michaels 등⁷⁾은 미숙아에서 카테터와 연관된 혈전증에 대한 치료결과를 발

표하였는데 치료효과를 보기 위해서는 평균 2.2 mg/kg q 12hr의 LMWH가 필요했었다고 보고하면서 2 mg/kg q 12 hr의 시작용량을 제시하였다. LMWH는 thrombin을 저해하지 않기 때문에 LMWH를 사용한 항응고요법 과정을 aPTT로 모니터링하는 것은 적절하지 않다. LMWH를 투여하고 있는 중에는 aPTT가 거의 정상으로 유지된다. 대신 anti-factor Xa를 두 번째 또는 세 번째 용량이 들어가고 4시간 후에 반드시 확인하고 치료 목적으로는 0.5-1.0 unit/mL, 예방목적으로는 0.1-0.3 unit/mL로 유지되도록 용량을 조절한다²⁾. LMWH의 제거는 신장을 통해서 되고 신생아에서는 소아나 성인들에 비해 더 빠른 속도로 제거된다. 항응고효과를 중단시키기 위해서는 LMWH를 중단하는 것으로 충분하고 LMWH 중단 후 12-24시간 이 경과하면 수술적 치료를 해도 된다. 만일 이보다 더 신속한 heparin 효과 제거(reversal)가 필요한 경우에는 protamine sulfate를 정맥투여하는데 1 mg의 protamine sulfate를 10분에 걸쳐 정맥투여하면 3-4시간 전에 투여되었던 100 unit (1 mg)의 LMWH를 중화시킬 수 있다.

3. Warfarin

Warfarin은 비타민 K 대사과정을 경쟁적으로 방해하여 비타민 K-dependent coagulation protein들인 factor II, VII, IX, X, protein C와 protein S를 감소시킨다. 그러나 신생아에서는 warfarin의 사용이 매우 까다롭다⁸⁾. Warfarin은 많은 혈장단백들과 결합하고 약물상호작용이 복잡하며 환자에 따라 치료반응이 매우 크게 차이가 날 수 있기 때문이다. 특히 모유수유를 하는 신생아의 경우 분유수유를 하는 신생아에 비해 모유에 포함되어 있는 비타민 K의 양이 적어 warfarin에 더 민감하게 반응한다. 또한 warfarin은 같이 투여되는 다른 약물들에 의해 약동학이 변할 수 있고 알약 형태로만 나와있기 때문에 가급적 신생아 시기에는 사용하지 않는 것이 좋다. 꼭 필요해서 사용하게 되는 경우에는 international normalized ratio (INR)를 2.0-3.0으로 유지하기 위해 대개 하루에 0.33 mg/kg의 warfarin을 필요로 하게 된다⁹⁾. 목표 INR 범위는 대상 질환상태에 따라 다양할 수 있지만 대부분 INR 2.0-3.0을 유지한다. Warfarin을 사용하는 중에는 INR을 적어도 2일 이상 안정화될 때까지 매일 확인해야 하고 그 이후에는 덜 자주 확인해도 되나 환자의 상태나 warfarin 용량, 또는 같이 투여하는 다른 약물이나 식이가 바뀌었을 경우에는 반드시 다시 확인해주어야 한다. Warfarin은 비타민 K 대사과정과 경쟁하기 때문에 warfarin 투여 중에는 항상 비타민 K가 환자에게 식이 또는 정맥영양을 통해 일정하게

공급이 될 수 있도록 해주어야 한다. 모유수유를 하는 신생아의 경우 하루 120 mL 정도의 분유를 보충해 줌으로써 하루에 1 $\mu\text{g/kg}$ 정도의 비타민 K를 공급해줄 수 있다. 출혈이 발생하거나 수술을 해야 할 경우가 생기면 warfarin 효과를 제거해주어야 하는데 비타민 K 0.5-2 mg을 피하 또는 정맥으로 주사함으로써 수시간 이내에 warfarin 효과를 제거할 수 있다. 만일 더 신속한 제거가 필요한 경우에는 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP) 20 mL/kg와 5 mg의 비타민 K를 정맥을 통해 10-20분에 걸쳐 투여한다.

혈전용해요법(thrombolytic therapy)

1. Recombinant tissue plasminogen activator

Tissue plasminogen activator (t-PA)는 최초에는 인간의 melanoma 세포에서 분리되었지만 현재는 유전자 재조합 방법으로 생산되고 있다. Serine protease로서 혈관내피세포에 의해 합성되며 plasmin, kallikrein, factor Xa에 의해 활성화된다. Recombinant t-PA (rt-PA)는 유리 plasminogen은 잘 활성화시키지 못하지만 fibrin에 붙으면 plasminogen 활성화 능력이 수백 배 증가한다. rt-PA의 장점 중의 하나는 짧은 반감기에 있다. 혈장 내 반감기가 4분이고 혈전용해효과의 반감기는 46분이다¹⁰⁾. 신생아에서 rt-PA의 사용에 대해서는 아직 논란이 많다. 치료지침이 나와있기는 하지만 잘 설계된 무작위 연구에 의해 뒷받침된 것은 아니다¹¹⁾. 현재 나와있는 치료지침은 정맥 혈전의 경우에 rt-PA를 0.01-0.03 mg/kg/hr로 투여하고 동맥 혈전의 경우에는 0.3-0.5 mg/kg/hr로 투여하는데 전자의 경우 혈전 완전용해율이 70%, 부분용해율 9%, 미용해율이 21%이고 후자의 경우 각각 75%, 20%, 5%인 것으로 알려져 있다^{12, 13)}. rt-PA 투여의 절대적 금기는 현재 출혈이 있는 경우, 최근의 수술(일반 수술 10일 이내, 신경외과적 수술 3주 이내)로 국소 출혈의 위험이 큰 경우이고 32주 미만의 미숙아도 금기로 받아들여지고 있다. rt-PA 투여 전에는 금기사항의 확인, 혈소판 수와 fibrinogen 레벨 확인, 수혈 준비, 뇌초음파 시행, 안정적인 정맥 루트 확보, 국소 지혈을 위한 준비를 갖추고 rt-PA 투여 중과 투여가 끝난 후 12시간까지는 4시간 마다 PT, aPTT, fibrinogen 레벨을 확인, 1 unit/5 kg의 cryoprecipitate로 fibrinogen 레벨을 150 mg/dL 이상 유지하고 혈소판 수는 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상 유지하며 근육주사, 도뇨관 설치, 직장체온 측정, 동맥천자를 금하고 warfarin이나 항혈소판 제제를 사용하지 않아야 한다. rt-PA를 투여하기 시작하고 5-6시간이 경과하면 맥박과 혈압의

측정을 포함한 진찰과 방사선학적 검사로 혈전의 상태를 재평가해야 한다. 혈전용해요법을 하고 있는 기간 동안은 뇌초음파를 매일 시행하는 것이 권장된다²⁾. 만일 t-PA를 투여하고도 호전이 없는 경우 t-PA의 재투여나 다른 약제의 투여를 고려해야 한다. rt-PA는 plasminogen을 매개로 작용하기 때문에 혈중 plasminogen 레벨이 낮은 경우에는 효과가 감소할 수 있어 FFP의 투여가 필요할 수도 있다. rt-PA의 사용과 관련된 대부분의 문헌에서는 출혈의 부작용은 없었거나 경미한 정맥천자 부위의 출혈 정도만이 있었다고 보고하고 있지만 두개내 출혈 같은 심각한 출혈 부작용은 문헌에 따라 발생빈도에 차이가 있고 특히 미숙아들에게 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 한 문헌에 따르면 신생아 시기 이후의 소아에서는 468명 중 2명, 만삭아에서는 83명 중 1명, 미숙아에서는 86명 중 11명에서 두개내 출혈이 발생했다고 하였고 출생 첫 주 이내에 rt-PA를 투여받았던 미숙아 40명 중 10명에서 두개내 출혈이 발생했다고 하였다¹⁴⁾. rt-PA는 신생아에서 중심동맥 또는 말초동맥 혈전증의 치료에도 성공적으로 사용될 수 있다. 그러나 경미한 또는 심각한 출혈 부작용을 경험하기도 한다. 또한 rt-PA는 막힌 중심정맥 카테터를 뚫을 목적으로 사용할 수도 있는데 이 때에는 일반적으로 0.25-0.50 mg/mL의 rt-PA를 카테터 내로 주입시키고 2-4 시간 정도 채워둔다. 이렇게 하여도 효과가 없는 경우에는 같은 방법으로 한번 더 시도해볼 수 있다.

새로운 항응고제

이외에도 새로운 항응고제들이 주로 성인에서의 혈전증을 치료하기 위해 또는 HIT 환자에게 대체 투여하기 위해 개발되었다. 그러나 소아연령에서는 이 약제들에 대한 경험이 거의 없는 상태이다^{15, 16)}. Fondaparinux는 신속하고 강력하게 thrombin에 붙어 항응고 효과를 발휘하는 선택적인 factor Xa 저해제이다. 약효 발현이 매우 빠르고 하루에 한번 투여가 가능한 장점을 가지고 있다. 약물 사용 중에도 특별한 모니터링이 필요하지 않다. Hirudin은 직접적인 천연 thrombin 저해제로서 유전자 재조합 hirudin (lepirudin)이 소아 HIT 환자에게 사용될 수 있다. 신생아에게 사용하는 경우에는 0.03-0.05 mg/kg/hr의 용량이 추천된다. Ecarin clotting time (ECT)을 모니터링함으로써 용량을 조절한다²⁾. Argatroban은 직접적인 합성 thrombin 저해제로서 HIT 환자에게 사용된다. 아직 소아에서는 적절한 argatroban 투여용법을 찾기 위한 임상연구가 진행 중이다¹⁷⁾. Ximelagatran은 경구로 복용이 가능한 thrombin 저해제이다.

그러나 개발 도중 이 약제가 간효소 수치의 증가와 관련이 있음이 알려지면서 소아 연령에서는 더 이상 연구되고 있지 않다.

범발성 혈관내 응고증

범발성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC)은 비교적 흔한 신생아 응급상황이다. 범발적인 지혈시스템의 활성화로 인해 광범위하게 fibrin이 생성되고 이로 인해 전신 혈관에 미세혈전이 형성되고 이차적으로 응고인자와 혈소판이 소모되어 출혈경향이 생긴다. DIC가 발생한 신생아들은 대개 집중감시가 필요한 중환자들이다. 출혈, 괴사를 동반한 혈전, 장기부전이 동시에 올 수 있다. DIC의 가장 일차적인 치료는 DIC를 유발한 기저질환을 치료하는 것이다. 그 다음으로는 출혈이 확산되지 않도록 충분한 지혈능력을 유지하기 위한 지지적(supportive) 치료가 중요한데 혈소판 수를 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (인공호흡기 치료를 받고 있거나, 최근 수술을 받았거나 현재 출혈이 있는 경우는 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) 이상으로 유지하기 위한 혈소판 수혈, 출혈이 있는 경우 적절한 지혈 조치와 PT를 정상 상한치에서 3초 이내로 유지하고 fibrinogen 레벨을 100 mg/mL 이상 유지시켜주기 위해 필요한 만큼의 10-20 mL/kg의 FFP 수혈, 적절한 혈색소 농도를 유지시켜주기 위한 적혈구 수혈 등이 필요하다. 신생아나 어린 영아에서 발생한 DIC에서 생명을 위협하는 출혈이 있었던 경우 유전자 재조합 factor VIIa (rFVIIa)가 효과적이었다는 보고들도 있다¹⁸⁾. 또한 혈전의 형성이나 혈전으로 인한 손, 발가락이나 팔, 다리 소실의 위험이 있는 것으로 생각되는 DIC 환자들에서는 heparin 투여를 고려할 수 있다^{19, 20)}. Heparin을 사용할 때에는 용량을 임상반응에 따라 조절해야 하는데 10-15 unit/kg/hr의 시작용량이 추천된다. Heparin을 혈액응고시스템이 활성화되는 것을 막기 위해 예방적으로 사용하는 경우에는 5-10 unit/kg/hr로 투여하기도 한다. 신생아의 DIC에서 activated protein C (APC)의 사용에 대해서는 아직 연구단계이나 최근의 연구에서 APC를 투여 받은 생후 60일 미만의 어린 영아에서 두개내 출혈의 빈도가 증가되는 것으로 알려져 있어 주의를 요한다²¹⁾. Antithrombin 농축액도 DIC에서 사용되어 왔는데 단독으로 사용되기도 하고 heparin과 같이 사용되기도 한다^{22, 23)}. DIC의 치료에 관련된 유일한 대조군 임상연구에 따르면 DIC의 예후는 기저질환에 대한 치료가 얼마나 성공적이었는가와 지지적 치료를 얼마나 적극적으로 했는가에 의해 결정되었고 응고장애에 초점을 맞춘 치료여부와는 상관이 없었던 것으로 보고되었다²⁴⁾.

Heparin에 의한 혈소판 감소증

HIT는 heparin에 의한 일종의 면역반응으로 발생하는 부작용이다. 역설적이지만 HIT는 혈소판 감소증과 혈전증이 동시에 발생하는 양상으로 나타난다. 주로 성인에서 UH를 사용한 후 발생하며 LMWH를 사용하는 경우에는 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다. 소아나 어린 영아에서의 발생률은 확실히 알려져 있지 않지만 소아 HIT 환자에 대한 한 개의 systematic review에 따르면 HIT는 어린 영아들에서 가장 많이 발생하는 것으로 보고되었고 한 신생아중환자실에서 보고한 바에 따르면 HIT는 1.1%의 발생률을 보였고 85%의 환자들은 카테터와 연관된 대동맥 혈전증을 가지고 있었으며 이 중에 21%는 사망하였다고 하였다²⁵⁾. HIT는 UH에 노출된 적이 있던 환자에서 혈소판 수가 이전에 비해 50% 이상 감소하거나 $20-100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 정도까지 떨어져 있고 이를 설명할만한 다른 원인이 없을 때 의심해야 한다. HIT가 발생하면 heparin을 즉시 투여 중단하고 대체 항응고제인 danaparoid, lepirudin, argatroban 등의 투여를 고려해야 한다.

신생아에서 중심정맥 카테터 또는 제대동맥 카테터 사용 시의 예방적 heparin 투여

신생아에서 사용되는 중심정맥 카테터(peripheral central venous catheter, PCVC)의 폐쇄를 예방하기 위해 heparin이 사용되어 왔는데 일반적으로 UH를 0.5 IU/kg/hr로 카테터를 통해 지속 주입하거나 총정맥영양 수액에 UH를 0.5 IU/mL의 농도로 섞어 사용하였다^{26, 27)}. 가장 최근의 systematic review에 의하면 PCVC 사용 시 예방적으로 heparin을 투여하는 것은 카테터 폐쇄로 인해 사용 중간에 카테터를 제거해야 하는 경우를 감소시키는 데에는 효과적이었다²⁸⁾. 그러나 뇌실내 출혈과 같은 출혈성 부작용의 위험에 대한 결론을 내리기에는 자료가 부족했다. 따라서 현재로서는 PCVC 사용 시 카테터의 폐쇄를 막기 위해 heparin을 사용하는 것은 적절할 것으로 생각되나 이 경우 뇌실내 출혈 같은 출혈성 부작용을 철저히 모니터링하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 비슷한 목적으로 아예 카테터 벽에 heparin을 부착시킨(heparin-bonded) 제품이 개발되어 있는데 최근의 systematic review에 의하면 연구에 따라 다른 결과를 보고하고 있어 신생아에서는 아직 heparin-bonded 중심정맥 카테터의 효과나 부작용에 대한 연구가 더 필요한 상태이다.

²⁹⁾ 신생아중환자실에서 미숙아 진료 시 제대동맥이나 말초동맥에 카테터는 넣어 동맥압을 모니터링하는 경우가 많은데 이 경우에도 카테터 폐쇄나 동맥 혈전 형성을 예방하기 위해 카테터를 통해 주입하는 수액에 heparin을 섞어 사용하는 병원들이 많다. 한 systematic review에 따르면 이렇게 카테터로 주입하는 수액에 heparin을 섞어 사용하는 경우 제대동맥 카테터의 폐쇄를 감소시키는 것으로 알려졌다³⁰⁾. 일반적으로 수액에 섞는 heparin의 농도는 1 unit/mL이었지만 0.25 unit/mL도 카테터 폐쇄 예방효과가 있었다. 그러나 카테터를 관류시킴(flushing) 때 사용하는 관류액에 heparin을 섞는 것은 이러한 카테터 폐쇄 예방효과가 없었다. 이렇게 제대동맥 카테터로 주입하는 수액에 heparin을 섞는 것이 대동맥내 혈전과 3도 이상의 뇌실내 출혈의 발생에는 통계적으로 유의한 영향을 주지는 않았으나 신뢰구간의 폭이 넓어 차후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

신생아에서의 antithrombin의 사용

Antithrombin (AT)은 최근까지는 주로 인간의 혈액을 pooling해서 제조한 제품이 사용되었지만 최근 유전자 재조합 AT가 개발되어 그 사용이 점차 확대되고 있다. AT는 유전성 AT 결핍증이 있는 성인에서는 분만 전후나 수술 후 정맥혈전 및 색전증을 예방하기 위해 사용되지만 소아나 신생아에서의 사용에 대해서는 잘 알려진 바가 없다³¹⁾. DIC에서 AT의 역할에 대해서 많은 논란이 있어왔지만 2001년에 심한 패혈증 성인 환자에서 고용량의 AT의 효과와 안정성을 보기 위한 대규모 3상 임상연구 결과가 보고되었는데 AT를 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자 간에 사망률에 차이가 없었다³²⁾. 그러나 이후 상기 연구자료에서 heparin을 AT와 동시에 투여 받은 환자들을 제외하고 다시 분석하였을 때에는 AT를 투여 받은 환자들의 사망률이 유의하게 적은 결과를 얻었다³³⁾. 이러한 결과는 heparin이 AT의 효과를 저해하기 때문인 것으로 생각되었다. 이후 다른 연구자들의 연구에서도 AT가 심한 패혈증 환자들에서 사망률을 낮추는 결과를 보였다³⁴⁾. 소아에서도 패혈증을 동반한 DIC에서 AT로 응고장애를 성공적으로 치료할 수 있었다는 보고가 있었다²³⁾. 그러나 아직까지는 소아나 신생아의 DIC에서 AT의 효과를 뒷받침해줄 만한 충분한 데이터가 축적되어있지 않은 상태이다.

신생아에서 유전자 재조합 factor VIIa의 사용

유전자 재조합 factor VIIa (rFVIIa)인 Novoseven은 최근 응

고인자 결핍으로 인한 출혈의 치료에 새로운 대체제로서 관심을 받고 있다. 혈관 내피세포에 손상이 있는 경우 rFVIIa는 노출된 tissue factor에 부착되어 factor X을 활성화시키고 이는 thrombin의 생성을 초래한다. rFVIIa는 혈액응고시스템의 최종 경로를 활성화시키기 때문에 현재로서는 저해제가 생성된 혈우병 환자에서 과도한 출혈의 치료에 가장 적절한 제제이다. 신생아에서 rFVIIa의 사용은 아직까지는 증례보고, 증례 시리즈, 대조군 없는 전향적 연구 결과에 의해서만 뒷받침되고 있는 상태이다. 그렇지만 대부분의 경우에서 rFVIIa는 출혈을 조절하는데 효과적이었다. 상기 연구들에서 40-300 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량이 사용되었지만 일반적으로 90 $\mu\text{g/kg}$ 의 시작용량이 권장된다³⁵⁾. 신생아에서의 rFVIIa의 안전성에 대해서는 아직 우려가 있는데 일부의 연구자들이 rFVIIa의 치료 후 혈전증이 생겼음을 보고한 바가 있다³⁶⁾. 그러나 그 혈전증이 rFVIIa에 의한 것인지 환자의 질병경과 상 발생한 것인지는 확실치 않다. rFVIIa를 사용한 대부분의 증례보고에서는 기존의 치료들이 모두 실패한 치명적인 출혈의 경우에 마지막 수단으로 rFVIIa를 사용하였다¹⁸⁾. 따라서 rFVIIa에 대한 대조군 연구결과와 안전성에 대한 정보가 확보될 때까지는 rFVIIa의 사용은 생명을 위협하는 정도의 출혈에만 국한되어야 할 것으로 생각된다.

신생아에서 유전자 재조합 활성화 단백질 C의 사용

유전자 재조합 APC는 중증 패혈증과 연관된 염증반응 및 응고반응을 모두 조절하는 내인성 단백질이다. APC는 항응고작용, 항염증작용, fibrin 용해 촉진작용 및 anti-apoptosis 효과를 갖고 있다. APC는 중증 패혈증에 대한 적응증으로 2001년 미국 FDA의 공인을 받아 사용이 시작되었으나 현재까지도 그 효과에 대해 논란이 지속되고 있다³⁷⁾. 가장 최근의 systematic review에서는 심한 패혈증이나 패혈증 쇼크에서 APC의 사용을 지지할 근거가 없고 오히려 출혈의 위험성을 증가시키는 것으로 보이기 때문에 현재로서는 APC의 사용을 장려해서는 안 된다고 주장하고 있다³⁸⁾. 더구나 신생아에 있어서는 APC의 사용이 아직 연구단계인데 최근의 연구에 의하면 APC는 중증 패혈증을 가진 소아에서 효과가 없으며 특히 생후 60일 미만의 어린 영아들에서는 중추신경계 출혈의 빈도가 증가되었다고 보고가 되어 이 약제의 신생아에서의 사용은 매우 신중해야 할 것으로 생각된다²¹⁾.

혈액 제제(blood products)

1. 개별 유전성 혈액응고인자 결핍증

개별 유전성 혈액응고인자 결핍증에서는 사용 가능한 개별 혈액응고인자 농축액(concentrate)이 있다면 그것을 사용하는 것이 가장 좋다. 혈우병 A와 혈우병 B는 각각 유전자 재조합 factor VIII 농축액, factor IX 농축액으로 치료한다. 만일 이런 유전자 재조합 factor 농축액을 구할 수 없다면 고순도, 바이러스 불활성화, 혈장 유래 제제(high-purity, viral-inactivated, plasma-derived product)의 사용이 권장된다. FFP는 아직 최종 확진이 되지 않은 상황에서 급성 출혈이 있는 경우에만 사용하여야 한다. 제 3형 von Willebrand 병의 경우에는 고분자량 von Willebrand factor (VWF) multimer를 포함하고 있는 중간순도의 factor VIII 농축액으로 치료한다¹⁸⁾. 그 밖의 유전성 혈액응고인자 결핍증의 치료제에 대해서 Table 1에 기술되어 있다.

2. 후천성 혈액응고인자 결핍증

후천성 혈액응고장애 중의 하나인 비타민 K 결핍에 의한 출혈의 경우에는 비타민 K를 즉시 투여해야 한다. 비타민 K의 가장 안전하고 효과적인 투여경로는 피하주사이다. 신생아에서는 매우 드물지만 정맥투여의 경우 아나필락시 반응이 나타날 수 있다. 피하 또는 정맥으로의 비타민 K 투여는 PT를 4시간 안에 정상화시킬 수 있고 경구로 투여하는 경우에는 6-8시간 내에 정상화시킬 수 있다. 그러나 급성 출혈이 발생한 경우, 특히 아직 확진이 되지 않은 경우에는 FFP를 투여해야 한다. 간질환이 있어 응고장애가 발생한 경우 출혈이 없다면 응고인자를 보충하는 것이 환자에게 특별히 이득이 없기 때문에 권장되지 않는다. 출혈이 발생하는 경우에는 FFP, cryoprecipitate, rFVIIa, 혈소

Table 1. Replacement Therapy for Rare Congenital Coagulation Disorders

Factor	Replacement therapy
Fibrinogen	FFP/cryoprecipitate
Factor II	FFP/PCC
Factor V	FFP
Factor VII	Recombinant factor VIIa concentrate, PCC/FFP
Factor X	PCC/FFP
Factor XI	FXI concentrate, FFP
Factor XIII	Factor XIII concentrate, cryoprecipitate, FFP
α_2 -antiplasmin deficiency	Tranexamic acid, ϵ -aminocaproic acid

Abbreviations: FFP, fresh frozen plasma; PCC, prothrombin complex concentrate; FXI, factor XI.

판, 비타민 K를 필요에 따라 투여한다. FFP에는 fibrinogen, factor XIII, vWF, factor VIII, 비타민 K-의존 응고인자들(factor II, VII, IX, X)이 포함되어 있다¹⁸⁾.

3. 신선동결혈장과 cryoprecipitate

FFP는 plasmapheresis로 만들기도 하지만 대개 전혈(whole blood)로부터 만들어 진다. 채혈이 된지 6-8시간 내에 동결이 되어야 FFP라고 할 수 있다. 1 mL의 희석되지 않은 혈장에는 각 응고인자 1 unit가 포함되어있다. 따라서 10-20 mL/kg의 FFP는 응고인자 결핍을 약 30% 전까지 교정할 수 있다. FFP의 투여 적응증은 Table 2에 기술되어 있다³⁹⁾. Cryoprecipitate는 FFP를 해동시킬 때 만들어지는 비용해성의 침전물을 다시 1시간 이내에 재냉동하여 만든다. 혈장을 재료로 하여 만들어지는 제제들 중에서 cryoprecipitate가 가장 높은 농도의 factor VIII, vWF, fibrinogen, factor XIII와 fibronectin을 포함하고 있다. Cryoprecipitate는 von Willebrand 병과 factor VIII 결핍증에서 개별 응고인자 농축액을 구할 수 없을 때 차선택으로 사용될 수 있는 제제이다. 그밖에 factor XIII 결핍증, 선천성 fibrinogen

Table 2. Indication for Fresh Frozen Plasma

Indicated

Multiple acquired coagulation factor deficiency
Liver disease
Massive transfusion
Disseminated intravascular coagulation
Rapid reversal of warfarin effect
Plasma infusion or exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome
Congenital coagulation defects*
C1-esterase inhibitor deficiency*
Reconstitution of packed red blood cells

Investigational

Meningococcal sepsis
Acute renal failure in the context of multiorgan failure

Not indicated

Immunodeficiency
Infection
Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm neonate
Improvement of preterm neonatal neurodevelopmental outcome
Burns
Wound healing
Volume expansion (hypotension)
Source of nutrients

*Fresh frozen plasma is used in the absence of specific factor concentrate.

결핍증 또는 기능장애가 있는 환자에서 출혈을 치료하기 위해 cryoprecipitate를 사용하기도 한다. 1 unit의 cryoprecipitate는 15-20 mL이고 소아와 성인에서 10 kg 당 1 unit를 투여할 경우 fibrinogen 농도를 60-100 mg/dL 올릴 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 신생아에서는 1 unit 만으로도 fibrinogen 농도를 100 mg/dL 이상 올릴 수 있다. 몇 개의 문헌들에서 신생아에서 cryoprecipitate의 투여 용법을 2 mL/kg에서 1 unit/7 kg로 제시하였다. 투여 간격은 fibrinogen의 반감기와 응고장애의 기저 원인에 따라 8-12시간 간격에서 2-3일에 한번까지 다양할 수 있다. 일반적으로 cryoprecipitate가 사용되는 경우는 선천성 hypofibrinogenemia와 factor XIII 결핍증이다. 그밖에 성인에서의 치료경험을 통해 소아에게도 DIC나 간질환으로 인한 후천성 hypofibrinogenemia에서 cryoprecipitate를 사용해왔고 von Willebrand 병이나 factor VIII 결핍 환자에서 급성 출혈 시 vWF를 포함한 농축액이나 유전자 재조합 factor VIII 제제를 당장 구할 수 없을 때도 cryoprecipitate가 사용된다. 그러나 신생아 영역에서의 cryoprecipitate의 투여 적응증들은 무작위 대조군 연구로 얻어진 것이 아니고 대부분 후향적 연구, 단면적 환자-대조군 연구, 증례보고나 전문가의 의견에 의해 뒷받침되는 것들이다(level B, C)³⁹⁾.

결론

신생아에서의 혈액응고장애, 혈전증 및 색전증에 대한 치료지침을 제공할 수 있는 무작위 임상연구결과가 매우 부족한 현실은 신생아를 진료하는 임상 의사들이 실제로 이러한 문제에 직면했을 때 적절한 치료방법을 결정하는 데에 있어서 부담으로 작용하고 결국 현실적으로 사용하게 되는 치료방법들은 증례보고들을 통한 제한된 경험이나 전문가의 의견에 근거할 수 밖에 없는 형편이다. 특히 혈전증 및 색전증의 치료에는 의도하지 않는 출혈도 유발할 수 있는 일종의 칼의 양 날과 같은 위험성이 상존하기 때문에 응고와 출혈 사이에서 잘 균형을 이룰 수 있는 적절한 치료지침이 절실하다. 따라서 이러한 적절한 치료방법을 제시해줄 수 있는 신생아들을 대상으로 하는 무작위 임상연구가 매우 시급히 요구된다.

요약

신생아에서 발생하는 혈액응고장애, 혈전증 및 색전증은 신속한 치료가 필요하며 치료가 적절한 시기에 이루어지지 않는

경우 사망 및 심각한 장기(long-term) 후유증을 초래할 수 있다. 그러나 신생아에서의 혈액응고장애, 혈전증 및 색전증에 대한 현재의 치료지침은 대부분 무작위 대조군 연구에 의해 뒷받침되지 못하고 경험적으로 도출된 것이며 아직 객관적인 근거가 부족한 상태에 머무르고 있다. 따라서 실제 신생아에서 이러한 문제들에 부딪혔을 때 치료의 선택에 있어 어려움이 있는 것이 사실이다. 본 종설에서는 문헌의 고찰을 통해 혈액응고장애, 혈전증 및 색전증을 가지고 있는 신생아에서 현재 실제로 적용되고 있는 치료방법 및 현재 연구단계에 있는 치료방법을 소개하고자 한다.

References

- 1) Male C, Johnston M, Sparling C, Brooker L, Andrew M, Massicotte P. The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. Clin Lab Med 1999;19:39-69.
- 2) Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. Semin Fetal Neonatal Med 2006;11:198-206.
- 3) Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. Pediatr Res 1994;35:78-83.
- 4) Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337:688-98.
- 5) Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V, Gent M, Shields K, Chan AK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin-sodium) in pediatric patients. Thromb Res 2003;109:93-9.
- 6) Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88: F365-70.
- 7) Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, Drachtman RA. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. Pediatrics 2004;114:703-7.
- 8) Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001:358-74.
- 9) Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. Blood 1999;94:3007-14.
- 10) Rijken DC, Otter M, Kuiper J, van Berkel TJ. Receptor-mediated endocytosis of tissue-type plasminogen activator (t-PA) by liver cells. Thromb Res Suppl 1990;10:63-71.
- 11) Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126: 645S-87S.

- 12) Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002;88:157-8.
- 13) Weiner GM, Castle VP, DiPietro MA, Faix RG. Successful treatment of neonatal arterial thromboses with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 1998;133:133-6.
- 14) Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:321-32.
- 15) Balasa VV. New anticoagulants: a pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:741-52.
- 16) Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-53.
- 17) Young G. Current and future antithrombotic agents in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:523-34.
- 18) Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol* 2009;33:52-65.
- 19) Göbel U, von Voss H, Jürgens H, Petrich C, Pothmann R, Sprock I, et al. Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* 1980;133:47-9.
- 20) Andrew M, Massicotte-Nolan P, Mitchell L, Cassidy K. Dysfunctional antithrombin III in sick premature infants. *Pediatr Res* 1985;19:237-9.
- 21) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
- 22) von Kries R, Stannigel H, Göbel U. Anticoagulant therapy by continuous heparin-antithrombin III infusion in newborns with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr* 1985;144:191-4.
- 23) Kreuz WD, Schneider W, Nowak-Göttl U. Treatment of consumption coagulopathy with antithrombin concentrate in children with acquired antithrombin deficiency--a feasibility pilot study. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S187-91.
- 24) Gross SJ, Filston HC, Anderson JC. Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 1982;100:445-8.
- 25) Risch L, Fischer JE, Herklotz R, Huber AR. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatrics: clinical characteristics, therapy and outcomes. *Intensive Care Med* 2004;30:1615-24.
- 26) Shah PS, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics* 2007;119:e284-91.
- 27) Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F252-7.
- 28) Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD002772.
- 29) Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005983.
- 30) Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000507.
- 31) Pal N, Kertai MD, Lakshminarasimhachar A, Avidan MS. Pharmacology and clinical applications of human recombinant antithrombin. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1155-68.
- 32) Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al; Kyber Sept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
- 33) Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al; KyberSept investigators. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006;95:850-6.
- 34) Hoffmann JN, Muhlbaier D, Jochum M, Inthorn D. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:1851-9.
- 35) Mitsiakos G, Papaioannou G, Giougi E, Karagianni P, Garipidou V, Nikolaidis N. Is the use of rFVIIa safe and effective in bleeding neonates? A retrospective series of 8 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:145-50.
- 36) Velik-Salchner C, Sergi C, Fries D, Moser P, Streif W, Kolbitsch C. Use of recombinant factor VIIa (Novoseven) in combination with other coagulation products led to a thrombotic occlusion of the truncus brachiocephalicus in a neonate supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Anesth Analg* 2005;101:924.
- 37) Houston G, Cuthbertson BH. Activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:319-24.
- 38) Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004388.
- 39) Poterjoy BS, Josephson CD. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin Perinatol* 2009;33:66-74.