



백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증

약학정보원 학술정보센터

개요

2021년 4월 8일 발표된 식품의약품안전처(식약처) 안전성 서한에서 ‘유럽의약품청(EMA)의 약물감시 위해 평가 위원회(PRAC)는 아스트라제네카 코로나19 백신과 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고와 잠재적 연관성을 확인했다’고 제시되었다. 이후 4월 20일 EMA PRAC에서 안센의 코로나19 백신과 혈소판감소를 동반한 매우 드문 혈액 응고 사례와의 잠재적 관련성을 발견하다고 발표하였다. 이 두 건의 발표 모두에서 코로나19 백신을 예방하는 등 백신의 전반적인 유익성은 부작용의 위험성을 상회한다고 보고하였다. 또한 이러한 혈소판감소를 동반한 혈액 응고의 기전은 면역 반응의 일종으로서 헤파린으로 치료받은 환자에서 간혹 발생하는 헤파린 유도 혈소판감소증(헤파린 유도성 저혈소판증, heparin-induced thrombocytopenia, HIT)과 유사한 것으로 보고 있다. 따라서 백신을 접종받은 사람에서 혈전색전증 및 혈소판감소증 관련 증상이 발현되면 즉시 진료를 받도록 하며, 이와 관련하여 진단, 치료 등은 최근 질병관리처에서 발간한 의료인용 안내서를 참고할 수 있다. 본 고에서는 현재 가능한 정보를 바탕으로 ‘백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증(vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia, VIPIT)’에 대해 소개하고자 한다.

키워드

백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증, 백신 유도 면역 혈전성 혈소판감소증, 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2, 코로나바이러스감염증-19, 헤파린 유도 혈소판감소증, 혈소판 감소증, 혈전증, Ad26.COV2.S, ChAdOx1 nCoV-19, COVID-19, heparin-induced thrombocytopenia, HIT, SARS-CoV-2, thrombocytopenia, thrombosis, vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia, VIPIT, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT

코로나19 백신

코로나19의 원인 바이러스인 SARS-CoV-2는 주로 감염된 환자의 호흡기 비말(droplet)을 통해 다른 사람의 구강이나 호흡기 점막 세포를 감염시킨다. 이 바이러스는 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid, N)에 단일 가닥 RNA 유전체를 함유하고 있으며, 주요 표면 단백질(surface protein)로 막 단백질(membrane protein,

M), 외피막 단백질(envelope protein, E), 스파이크 단백질(spike protein, S)을 가진다. 바이러스의 스파이크 단백질은 숙주 세포 표면의 안지오텐신 전환효소 2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)와 상호작용을 통해 세포에 진입하며, 주로 이 스파이크 단백질을 항원(antigen)으로 하는 백신이 개발되고 있다. 인체 감염 후 복제된 SARS-CoV-2는 세포 밖으로 유리되며 항원제시세포(antigen-presenting cell, APC)는 바이러스 펩타이드를 인체 면역계에 항원으로 제시되어 면역 반응을 유도한다(그림 1).

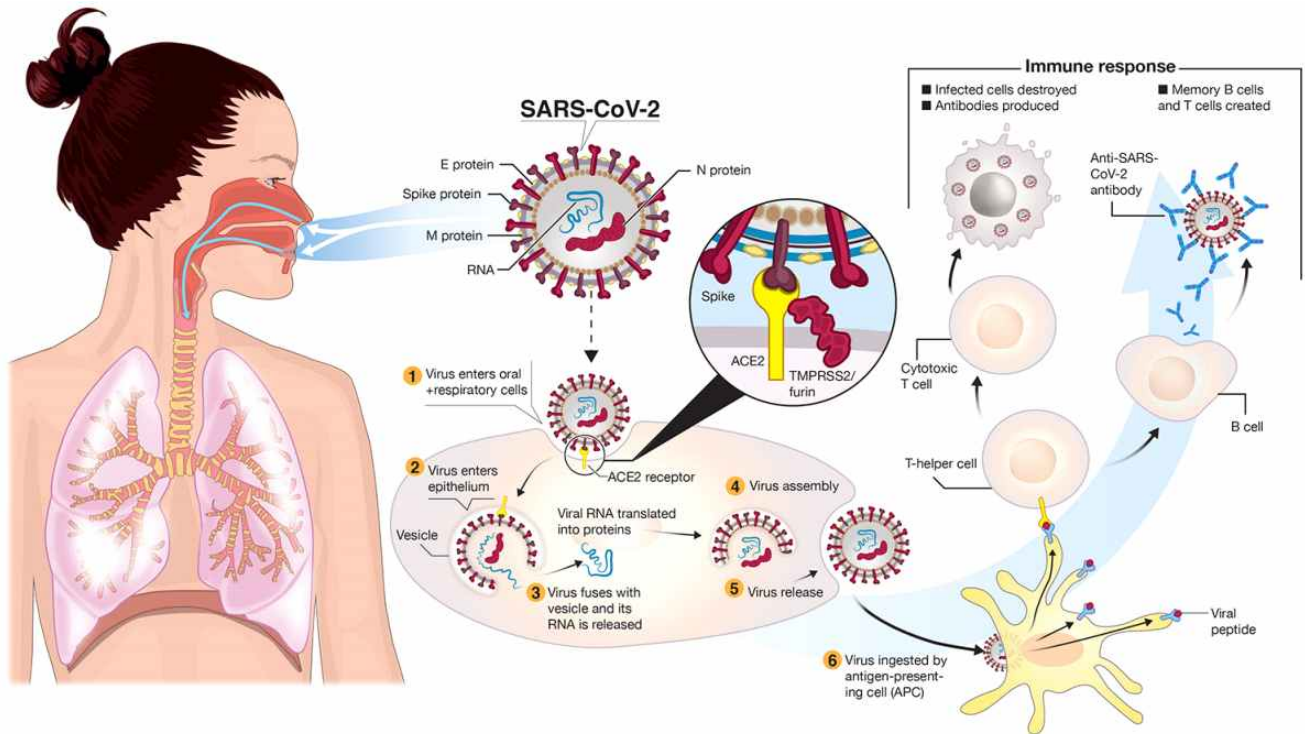


그림 1. SARS-CoV-2의 전파 및 생활사 (자료: Front Pharmacol. 2020 Jun 19;11:937)

코로나19의 확산을 막기 위한 백신 개발이 전 세계적으로 진행되고 있으며 다양한 백신 플랫폼 기술이 백신 개발에 사용되고 있다. 핵산 플랫폼인 DNA 또는 RNA 백신, 불활화 백신(whole inactivated virus vaccine), 약독화 생백신(live attenuated virus vaccine), 바이러스 벡터 백신(virus vector vaccine), 소단위 백신(subunit vaccine), 바이러스 유사 입자 백신(viral-like particle vaccine) 등의 백신 플랫폼(platform)이 있다. 현재 코로나19 백신으로 국내 허가된 종류로는 주로 바이러스 벡터 백신과 RNA 백신이 있으며, 다른 플랫폼을 이용한 백신들도 개발 중에 있다.

표 1. 개발 중이거나 허가된 코로나19 백신 주요 플랫폼 (자료: 식약처 보도참고 자료, 2021.1.7)

구분	작용 원리	백신 예시	
		코로나19	그 외
바이러스 벡터백신	<ul style="list-style-type: none"> 항원 유전자를 인체에 무해한 아데노바이러스 등 다른 바이러스 주형에 삽입해 체내에서 항원 단백질을 생성하여 면역 반응을 유도함 RNA 백신 대비 상대적으로 열에 안정적이거나 살아있는 아데노바이러스를 사용하므로 생백신(4℃)에 준하는 콜드체인이 필요함 	<ul style="list-style-type: none"> 아스트라제네카 얀센 	<ul style="list-style-type: none"> 에볼라 백신

RNA 백신	<ul style="list-style-type: none"> 항원 유전자를 RNA 형태로 주입하여 체내에서 항원 단백질을 생성하도록 하여 면역 반응을 유도함 제조 기간이 짧아 신속하게 단기간 내 대량 생산이 가능하나 RNA 분해효소(RNase)에 쉽게 주성분 RNA가 분해되어 냉동(예. 20℃ 또는 -75±15℃) 콜드 체인이 필요함 	<ul style="list-style-type: none"> 화이자 모더나 	<ul style="list-style-type: none"> 없음
재조합 백신	<ul style="list-style-type: none"> 유전자재조합 기술을 이용하여 제작한 항원 단백질을 직접 주입하여 면역 반응을 유도하는 것으로 가장 많이 사용되는 백신 플랫폼에 해당함 재조합 항원 단백질만으로는 면역반응이 낮을 수 있어 일반적으로 면역증강제가 포함된 제형이 필요하며 오랜 기간 사용되어 안전성이 높은 백신으로 알려짐 	<ul style="list-style-type: none"> 노바백스 	<ul style="list-style-type: none"> B형간염 백신 인유두종바이러스 백신
불활화 백신	<ul style="list-style-type: none"> 바이러스를 사멸시켜 항원으로서 체내에 주입하여 면역 반응을 유도하는 전통적인 백신 플랫폼으로 다수의 백신이 개발된 바 있음 감염 바이러스 확보 시 신속한 개발이 가능하고 제조방법이 단순하며 중화항체 유도가 우수한 특징이 있으나, 코로나19 바이러스의 경우 BL3급 생산 시설이 필요함 	<ul style="list-style-type: none"> 시노팜 	<ul style="list-style-type: none"> A형 간염백신 주사용 소아마비 백신 일본뇌염 사백신

현재 식약처에서 승인된 코로나19 백신은 총 3품목으로, 가장 먼저 지난 2월 한국아스트라제네카코비드-19 백신주®(한국아스트라제네카)가 허가되었으며 이후 3월에는 코미나티주®(한국화이자제약), 4월에는 코비드-19백신얀센주®(한국얀센)가 허가되었다. 허가된 품목들은 SARS-CoV-2의 표면 단백질 중에서 인체 감염에서 중요하게 작용하는 스파이크 당단백질을 항원으로서 발현하는 아데노바이러스 벡터(ChAdOx1 및 Ad26.COV2.S) 혹은 mRNA 플랫폼(tozinameran)에 해당한다.

표 2. 국내 허가된 코로나19 백신 (2021.04.23 기준)

구분	바이러스 벡터 백신		mRNA 백신
제조사	한국아스트라제네카	한국얀센	한국화이자제약
제품명	한국아스트라제네카 코비드-19백신주®	코비드-19백신얀센주®	코미나티주®
허가일	2021.02.10	2021.04.07	2021.03.05
성분	재조합 코로나바이러스 스파이크 단백질 발현 아데노바이러스 벡터		사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)
	<ul style="list-style-type: none"> 숙주: T-Rex™-293 벡터: ChAdOx1 	<ul style="list-style-type: none"> 숙주: PER.C6 TetR 벡터: Ad26.COV2.S 	<ul style="list-style-type: none"> 숙주: DH10B 벡터: pST4-1525
효능·효과	18세 이상		16세 이상
	SARS-CoV-2 바이러스에 의한 코로나19의 예방		
용법·용량	2회 근육주사 (0.5 mL, 4~12주 간격)	1회 근육주사 (0.5 mL)	2회 근육주사 (희석 후 각 0.3 mL, 21일 간격)

고령자에 대한 투여	65세 이상에서 백신의 투여 여부는 효과에 대한 자료가 충분하지 않으므로, 신중하게 결정해야 함	65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않음
투여 금기	• 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 자	
신중 투여	<ul style="list-style-type: none"> • 급성 중증 열성 질환이 있는 자 • 혈소판감소증이나 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자 	<ul style="list-style-type: none"> • 급성 중증 열성 질환이 있는 자 • 항응고제를 투여 중이거나, 혈소판감소증이나 기타 혈액응고장애(예, 혈우병)가 있는 환자

화이자 백신과 모더나 백신은 mRNA 기술과 지질 나노입자(lipid nanoparticle, LNP) 전달계를 사용하는 반면, 아스트라제네카 및 얀센 백신 등은 비복제성 재조합 아데노바이러스(AdV) 벡터 시스템을 사용한다. SARS-CoV-2의 스파이크 단백질(S protein)은 자연 감염 시 인체에서 생성되는 중화 항체의 주요 타겟이며 치료용 단클론 항체의 타겟이기도 하다. SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 암호화하는 아데노바이러스 벡터 또는 mRNA를 감싸는 지질 나노입자 형태의 백신은 투여 부위나 림프절 내의 수지상세포(dendritic cell, DC)로 진입하여 높은 수준의 스파이크 단백질을 생성한다. 백신의 면역증강 활성(adjuvant activity)은 인체의 면역계를 자극하여 제1형 인터페론(type I interferon) 및 염증성 사이토카인(cytokine)과 케모카인(chemokine)을 생성시킨다.

수지상세포에 존재하는 Toll-like receptor 7(TLR7) 및 MDA5와 같은 RNA 센서는 mRNA 백신에 의해 자극되며, TLR9은 AdV 백신의 이중 나선 DNA의 센서로 작용한다. 활성화된 수지상세포는 항원 및 공동 자극 분자(co-stimulatory molecule)를 미감작 T 세포(naive T cell)에 제시함으로써 세포독성 T 세포와 도움 T 세포로 분화시킨다. T follicular helper (T_{FH}) 세포는 스파이크 단백질에 특이적인 B 세포를 항체를 분비하는 형질세포(plasma cell)로 분화하도록 한다. 백신 접종 후 스파이크 단백질에 특이적인 기억 T 세포 및 B 세포가 발달하며 고친화도의 SARS-CoV-2 항체와 함께 혈중에 순환하면서 이후 SARS-CoV-2 감염을 예방하게 된다.

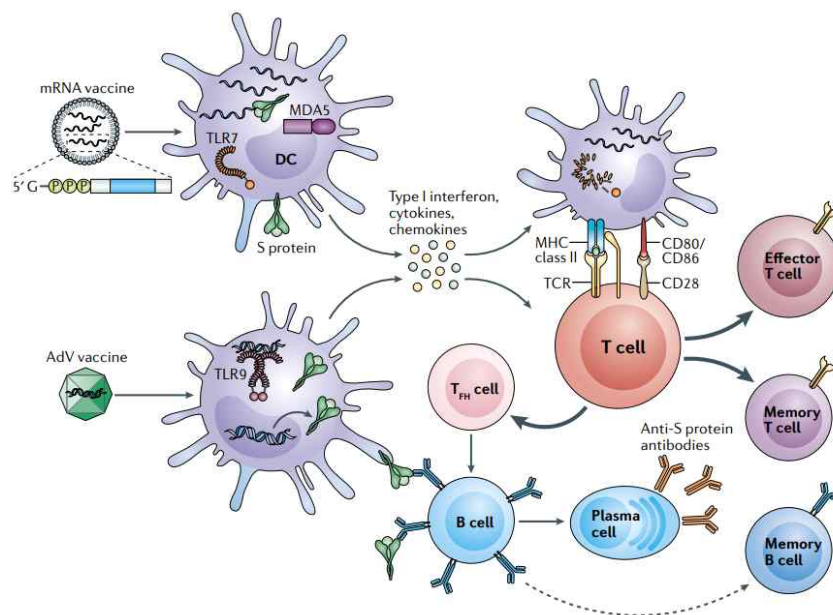


그림 2. 코로나19 백신에 의한 면역 생성 기전 (자료: Nat Rev Immunol. 2021 Apr;21(4):195-197)

코로나19 백신의 안전성 관련 발표

현재 전 세계적으로 진행되고 있는 코로나19 백신 접종과 관련하여 가장 큰 관심을 끌고 있는 것은 혈소판 감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고에 관한 것이다. 식약처에서는 4월 8일 안전성 서한을 통해 유럽의약품청(EMA)의 약물 감시 위해 평가 위원회(PRAC)가 아스트라제네카 코로나19 백신(ChAdOx1 nCoV-19)과 혈소판 감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고와의 잠재적 연관성을 확인했다고 발표하였다. 안전성 서한에 따르면 EMA PRAC은 혈소판 감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고가 아스트라제네카 코로나19 백신의 매우 드문 부작용으로 포함되어야 한다고 발표하였다.

이 사례의 대부분은 60세 미만의 여성에서 백신 접종 후 2주 이내에 발생하였다. 혈전은 뇌정맥(뇌정맥동혈전증), 복부정맥(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 혈소판감소증과 함께 발생하며 때로 출혈을 동반하였다. '21.3.22일까지 보고된 뇌정맥동혈전증 62건과 내장정맥혈전증 24건에 대한 검토한 결과 이 중 18건 치명적인 것으로 나타났다. 혈소판 감소를 동반한 혈액 응고의 기전 중 하나는 면역 반응의 일종으로 헤파린으로 치료 받은 환자에서 간혹 나타나는 질환인 헤파린 유도 혈소판감소증(헤파린 유도성 저혈소판증, heparin-induced thrombocytopenia, HIT)과 유사하다고 제시하였다. 따라서 백신을 접종한 사람의 혈전색전증과 혈소판감소증의 징후 및 증상에 주의해야 하며 혈전증의 증상(숨참, 가슴통증, 다리 부종, 지속적인 복통), 신경학적 증상(심각하고 지속적인 두통, 또는 시야 장애 등), 주사 부위 이외의 부위에 접종 후 며칠 뒤 점상출혈 등이 나타나면 즉시 진료를 받도록 해야 한다. EMA는 혈소판 감소를 동반한 혈액 응고는 매우 드물게 보고되었으며, 백신의 유익성이 여전히 위험성을 상회하며 코로나19 예방과 입원 및 사망 감소에 효과적이라고 평가하였다.

추가적으로 또 다른 아데노바이러스 벡터 기반의 안센 코로나19 백신에 대해서도 유사한 사례가 발생하면서 4월 20일 이에 대한 EMA PRAC의 발표가 있었다. 미국에서 보고된 혈전 사례 8건을 포함하여 안센 코로나19 백신의 혈소판 감소를 동반한 특이 혈전의 중증 사례에 대하여 검토한 결과, 특히 저혈소판증을 동반하는 혈전 현상에 대한 경고를 안센 백신의 제품 설명서에 추가해야 한다는 결론을 도출하였다고 제시하였다. 이 사례들은 모두 60세 이하에서 접종 후 3주 이내에 발생하였으며, 거의 대부분 여성에서 발생한 것으로 나타났다. 또한 아스트라제네카 백신의 사례와 매우 유사하게 거의 모두 뇌정맥(CVST)이나 복부(splanchnic vein thrombosis) 등 흔치 않는 부위에서 혈전이 발생하였으며 혈소판 감소를 동반하였다. EMA는 이러한 사례 발생이 매우 드물고 코로나19를 예방하는 이 백신의 전반적인 이익이 부작용의 위험성을 상회한다고 발표하였다. 마찬가지로 발생 기전은 면역 반응으로서 헤파린 유도 혈소판감소증과 유사할 것이라고 제시하였다.

헤파린 유도 혈소판감소증(HIT)

인체의 지혈(hemostasis) 과정은 손상을 복구하는 생리적인 과정이지만 혈관 내에 조절되지 않거나 과도한 혈액응고 반응은 혈전을 생성시킴으로써 정상적인 혈액의 흐름에 영향을 줄 수 있다. 외상이나 질환으로 인해 혈관이 손상되어 출혈이 발생하면 혈관, 혈소판, 응고인자, 응고억제인자, 섬유소용해계가 관여하는 일련의 복합적인 지혈 과정이 개시된다. 1차 지혈과정에서는 혈소판의 부착과 응집(agggregation)이 일어나 혈소판 마개(platelet plug)가 생성된다. 동시에 2차 지혈과정으로서 여러 혈액 응고 인자들이 연쇄적인 활성화됨으로써 궁극적으로 프로트롬빈(prothrombin, FII)이 트롬빈(FIIa)으로 활성화되어 피브린(섬유소, fibrin)이 형성된다. 생성된 섬유소는 혈소판 마개를 안정화함으로써 지혈 마개(hemostatic plug)를 형성하여 완전한 지혈이 일어나도록 한다. 1차 지혈과정은 혈소판의 활성화로 혈액 응고가 가속화되며, 2차 지혈과정에서 생성된 트롬빈은 혈소판의 활성화를 유도한다. 손상이 회복되면 형성된 섬유소가 용해되어 다시 혈행이 정상화된다.

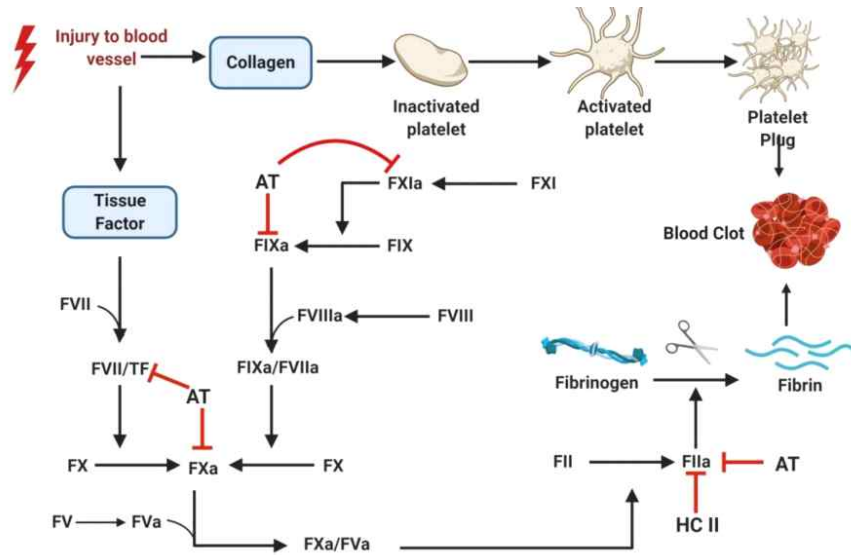


그림 3. 혈액 응고 기전 (자료: Mar Drugs. 2020 Oct 13;18(10):514)

현재 코로나19 백신과 관련하여 드물게 발생하는 혈소판 감소를 동반한 혈액 응고는 면역 반응으로 헤파린 유도 혈소판감소증과 유사한 기전으로 발생한다고 제안되고 있다. 헤파린은 널리 사용되는 항응고제 중에 하나로 드물게 헤파린 유도 혈소판감소증과 같은 심각한 반응이 일어날 수 있다. 헤파린 유도 혈소판감소증은 미분획 헤파린을 투여 받은 환자의 1~30%에서 발생하며 저분자량 헤파린의 경우에도 발생할 수 있는 심각한 혈전성 부작용으로 주로 헤파린 투여 후 5~14일에 증상이 시작된다.

헤파린 유도 혈소판감소증에서는 치료를 위해 투여한 헤파린과 혈소판 알파 과립(alpha granule)에서 유리된 양전하를 띠는 혈소판 인자 4(platelet factor 4, PF4)의 결합이 면역 반응을 유도하게 된다. PF4와 헤파린의 결합은 면역 반응을 유발할 수 있는 면역원성 복합체를 형성하므로 이에 대한 IgG 항체가 생성된다. 항원(PF4/heparin)과 항체(IgG)가 결합한 항원-항체 복합체(PF4/heparin/IgG)는 혈소판의 FcγR11a 수용체를 통해 결합하여 혈소판을 활성화시켜 혈소판감소증과 혈전증을 유발한다. 즉, 트롬빈 생성을 증가하여 혈전증(thrombosis)이 발생하며 혈소판 응집을 촉진하여 혈중에 혈소판 수치가 감소하는 혈소판감소증이 발생한다.

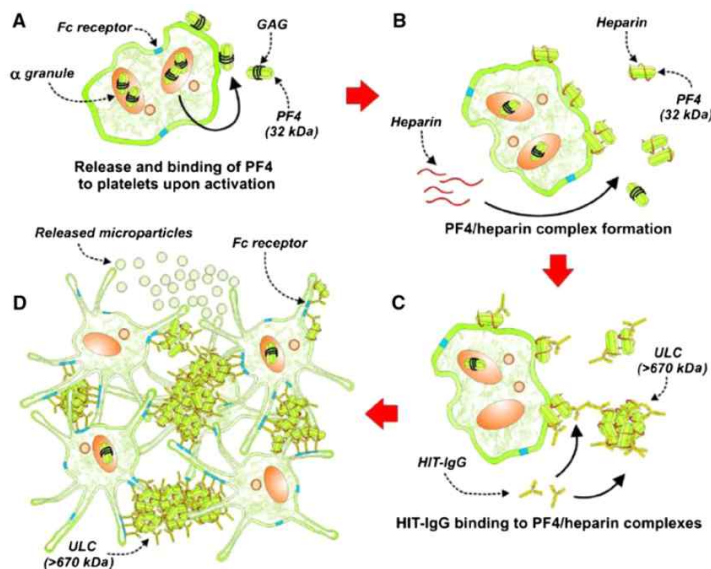


그림 4. 혈소판과 HIT-IgG와의 상호작용 (자료: J Can Anesth. 2011;58:296-311)

대개 헤파린을 투여 받은 환자의 약 7~50%에서 헤파린-PF4 항체가 형성되며 특히 이전 4개월 이내에 헤파린에 노출되었던 환자인 경우 헤파린-PF4 항체의 발현 빈도가 증가한다고 제시되었다. 임상적으로 헤파린 유도 혈소판감소증이 의심되는 경우 즉시 헤파린 투여를 중단하고 동시에 비헤파린계 항응고제의 사용을 고려해야 한다. 상호교차 반응이 일어날 수 있으므로 저분자량 헤파린으로 교체는 권장되지 않으며 일반적으로 혈소판 제제의 수혈도 권고되지 않는다. 더불어 혈전증의 증상이나 징후가 없더라도 심부정맥 혈전증의 조기 진단이 권장된다.

최근 헤파린 이외에 다른 원인(pentosan polysulfate, antiangiogenic agent PI-88, hypersulfated chondroitin sulfate)에 의해서도 헤파린 유도 혈소판감소증과 유사한 혈전호발성 이상(prothrombotic disorder)이 발생할 수 있는 것으로 제시되고 있다. 특정한 다가 음이온성 약물(polyanionic medication)에 노출되지 않더라도 바이러스나 박테리아 감염 이후 혹은 슬관절 대치술과 관련하여 발병된다고 보고되었다.

백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증(VIPIT)

아스트라제네카 백신(ChAdOx1 nCov-19)이나 얀센 백신(Ad26.COV2.S) 투여 후 흔치 않은 부위에 발생한 혈전성 혈소판감소증과 관련하여 소규모 환자를 대상으로 한 여러 편의 임상 문헌이나 증례 보고가 발표되었다. 연구들에서는 발병 기전에 대하여 자가면역성 헤파린 유도 혈소판감소증과 유사한 기전으로 발생할 수 있다고 설명하였다. VIPIT가 발생한 환자의 혈청에서는 연구에 따라 PF4-polyanion 복합체, PF4-heparin 복합체, 혹은 PF4에 대한 IgG 항체가 검출되었다.

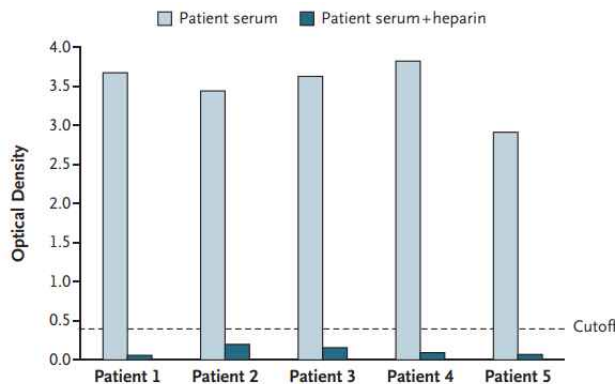


그림 5. VIPIT가 나타난 환자의 혈청에서 IgG PF4-Polyanion 검출
(자료: N Engl J Med. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa210488)

한 연구에서는 PF4-heparin에 대한 항체가 양성으로 나타난 환자의 경우 헤파린의 존재와는 상관없이 PF4 존재 시 혈소판이 활성화되었으며, 혈소판의 활성화는 고용량 헤파린, Fc 수용체 차단 단클론 항체, 면역글로불린에 의해 저해되었다. 다른 연구에서는 VIPIT 발생 환자에서 혈전 용해 시 생성되는 섬유소 분해 산물인 d-Dimer의 증가가 관찰되었다. 환자들은 VIPIT 발생 전 헤파린에 노출된 경우가 없었던 것으로 조사되었다. 따라서 연구자들은 백신 접종이 드물게 혈소판을 활성화시키는 PF4 복합체에 대한 항체를 생성시켜 심각한 혈액 응고와 함께 혈소판 감소를 유발할 수 있으며, 이를 백신 유도 면역 혈전성 혈소판감소증 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)이라 명명하였다.

연구에서는 이러한 환자에게 고용량의 정맥 면역글로불린(intravenous immune globulin, IVIG)의 투여는 Fc 수용체 매개 혈소판 활성화를 저해하여 도움이 될 수 있다. 반면 헤파린이나 저분자량 헤파린은 진행 중인 출혈을 악화시킬 수 있으므로 직접 작용 경구 항응고제 등 비헤파린 항응고제의 사용이 권고되었다. 또한 혈소판

수혈은 항체에 의한 혈소판 활성화를 통해 혈전 증상을 진행시킬 수 있어 피하도록 권고하였다. 한 연구에서는 백신과 혈소판 간 상호작용 혹은 백신과 PF4 간 상호작용이 발병 기전에 관련될 수 있으며 백신에 함유된 유리 DNA (free DNA)가 PF4-반응성 항체를 생성하는 촉발인자일 수 있다는 가설을 제시하기도 하였다.

최근 국내 질병관리청에서는 코로나19 예방 접종 후 발생할 수 있는 혈소판감소증 동반 혈전증의 진단 및 치료를 위해 ‘코로나19 예방접종 후 발생한 혈소판감소증 동반 혈전증 관련 안내서(의료인 용)’을 발간한 바 있다. 이 안내서에 따르면 백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증(VIPIT)에 대한 임상 증상, 진단, 치료법 등은 다음과 같다.

임상 증상

VIPIT 환자에서 뇌정맥동, 복부내장정맥, 동맥에서 혈전이 발생되며 코로나19 백신접종 후 4~28일 기간 동안 아래와 같은 증상 발생 시 의심이 필요하다.

[VIPIT를 의심 가능한 임상 증상]

- 지속적이고 심한 두통, 국소 신경학적 증상·발작·흐릿한 시야·복시(CSVT 또는 동맥 뇌졸중을 암시)
- 호흡곤란 또는 흉통(폐색전증 또는 급성관상동맥증후군을 암시)
- 복통(복부내장정맥혈전증을 암시)
- 사지 부종·발적·창백 또는 차가움(심부정맥혈전증 또는 급성사지허혈을 암시)

진단

1) VIPIT 의심사례(suspected case)

- ① 코로나19 백신 접종 후 4~28일 이내에,
- ② VIPIT 의심 증상이 있는 대상자에서,
- ③ 전혈구계산검사(CBC)에서 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우

- 혈전 관련 증상이 예방접종 후 4~28일 기간을 벗어나서 발생 또는 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 이상인 경우 VIPIT 가능성 낮음(unlikely)
- 혈전 관련 증상이 예방접종 후 4~28일 사이에 발생 그리고 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우 VIPIT 가능성 높음(more likely)

→ 추정 진단을 위해 추가검사 시행

2) VIPT 추정사례(probable case)

○ 의심사례에서

- ① D-dimer 상승,
- ② 정상 소견의 혈액도말(혈소판 감소는 제외),
- ③ Fibrinogen 감소가 모두 나타난 경우

○ 또는 의심사례에서 아래와 같은 영상 검사에서 혈전이 확인된 경우

환자가 신경학적 증상을 보이는 경우, CSVT 배제 목적의 두부 영상 진단 실시

- 두부 CT/CT 정맥 조영술 또는 두부 MRI/자기공명정맥조영술을 사용하여 뇌실질 영상과 혈관 영상 모두 시행
 - 두부 CT는 CSVT가 의심되는 경우에도 CSVT의 비특이적 임상 양상과 배제진단을 위해 합리적인 초기 영상 검사가 될 수 있음
 - 그러나, CSVT에 가장 민감한 영상검사는 자기공명 정맥조영술을 동반하는 두부 MRI임

※ HIT 또는 VIPIT가 동맥 혈전증과 관련이 있는지 여부는 알려져 있지 않고, 환자가 의심 증상을 보이는 경우 동맥 혈전도 고려 필요

→ 확정 진단을 위해 추가검사 시행

3) VIPT 확정사례(confirmed case)

○ 추정사례에서 헤파린 유발 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 검사 결과 양성 소견을 보이는 경우

- HIT 검사는 2단계로 수행함
 - ① 혈소판 인자 4(platelet factor 4, PF 4)와 헤파린의 복합체에 대한 항체 식별
 - ② 식별된 항체의 혈소판 활성화 능력을 기능검사를 통해 확인
- 헤파린 치료에 노출되지 않은 경우

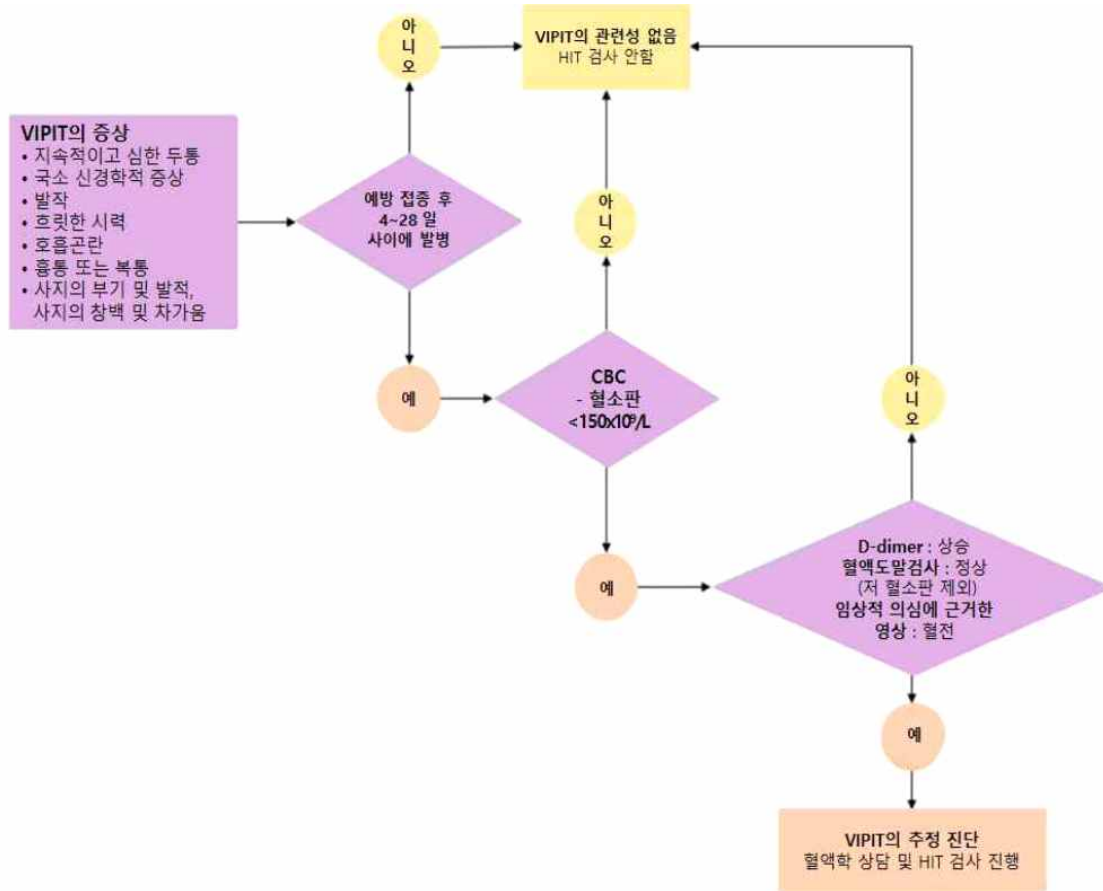


그림 6. VIPT 진단 결정 흐름도(질병관리청, 2021)

치료

○ 추정 및 확인 진단된 VIPIT 환자를 위한 치료 원칙

- 추정 및 확인 진단된 VIPIT는 HIT와 유사하게 치료
- VIPIT가 배제 될 때까지 헤파린(분획되지 않은 헤파린 및 저 분자량 헤파린 모두) 사용은 금기
- 혈소판 수혈도 금기

○ HIT에서 사용하기에 안전하고, VIPIT에서 역시 안전하다고 간주하는 항응고제에는 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제가 있음

- 혈액분야 전문의(hematologist)의 조언을 기다리는 동안 합병증 없는 심부정맥 혈전증(DVT)에서 사용하는 용량과 동일 용량의 직접 경구용 항 Xa 억제제(예: rivaroxaban, apixaban, edoxaban)를 사용할 수 있음
- 심각한 신장 장애(renal impairment)가 있는 경우, 반드시 혈액학 전문의에게 자문 후 HIT에서 사용하기 안전한 비경구 항응고제를 사용

○ 생명을 위협하는 혈전*이 있는 VIPIT의 치료

- * VIPIT가 확인되고 중증 또는 생명을 위협하는 혈전(예: CSVT, splanchnic vein thrombosis)이 있는 경우
- 정맥 내 면역 글로불린(IVIG)으로 혈전생성반응(prothrombotic response)을 줄이는 것이 중요
- 혈액분야 전문의의 지도하에 고용량 IVIG(2일 동안 매일 1g/체중 1kg 당) 투여가 적절

[추정 또는 확정 진단된 VIPIT 환자의 혈전 치료 요약]

- 헤파린 투여 금기
- 혈소판 수혈 금기
- 1차 항응고제: 직접 경구용 항 Xa 억제제 (예: Rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
- 혈액분야 전문의 의뢰(대면, 컴퓨터, 전화)
- 생명을 위협하는 중증 혈전의 경우 2일 동안 매일 IVIG 1g / 체중 1kg 당

결론

백신 유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증(VIPIT)의 정확한 발병 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 여러 연구 결과 헤파린 유도 혈소판감소증(HIT)과 유사한 기전이 작용할 것이라고 보고 있다. VIPIT는 매우 드물게 발생하기 때문에 현재 게재된 임상 문헌들은 대부분 소규모 환자를 대상으로 하고 있다. 따라서 향후 추가적인 임상 데이터와 더불어 in vitro 수준에서 원인 물질의 규명과 구체적인 메커니즘이 밝혀져야 할 것으로 보인다. 이와 관련하여 현재 보건 당국에서는 혈소판 감소를 동반한 혈액응고는 매우 드물게 보고되며 코로나19를 예방하는 백신의 전반적인 유익성은 부작용의 위험성을 상회한다고 보고 있다. 또한 최근 국내 방역 당국은 VIPIT와 바이러스 벡터 백신의 플랫폼 간 상관성은 아직 가설 단계이므로 추가적인 검증 연구가 필요한 것으로 발표한 바 있다. 앞으로 바이러스 플랫폼으로 제작된 여타의 백신이나 다른 플랫폼을 사용한 코로나19 백신 등에 대한 임상 경험이 축적됨으로써 향후 다양한 백신 개발에서 중요한 정보로 제공될 수 있을 것이다.

약사 Point

이와 관련된 국내외 관련 기관 및 연구 결과가 계속적으로 업데이트 되고 있어 현재 기준의 본 정보에 변동이 있을 수 있으므로 최근 정보에 대한 지속적인 관심이 필요하다. 접종한 코로나19 백신의 안내문에 따라 해당 시 다음의 경우 의사의 진료를 받도록 안내한다.

- 접종부위 부기, 통증, 발적이 48시간 이후에도 악화되는 경우
- 코로나19 예방접종 후 4주 이내에 호흡곤란, 흉통, 지속적인 복부 통증, 다리의 부기와 같은 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 심한 또는 2일 이상의 지속적인 두통이 발생하며, 진통제에 반응하지 않거나 조절 되지 않는 경우 또는 시야가 흐려지는 경우
- 코로나19 예방접종 후 갑자기 기운이 떨어지거나 평소와 다른 이상 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 접종 부위가 아닌 곳에서 멍이나 출혈이 생긴 경우

참고문헌

- BMJ. 2021;373:n954
 Front Pharmacol. 2020 Jun 19;11:937
 J Biomed Sci. 2020;27:104
 J Can Anesth. 2011;58:296-311
 J Korean Soc Neonatol. 2011;18:1~5
 Korean J Hematol. 2005;40:28-33
 Mar Drugs. 2020 Oct 13;18(10):514
 Nat Rev Immunol. 2021 Apr;21(4):195-197
 N Engl J Med. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
 N Engl J Med. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa210488
 N Engl J Med. 2021 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMc2105869
 N Engl J Med. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385
 N Engl J Med. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMc2106075
 Vaccines (Basel). 2020 Nov 3;8(4):64
 식품의약품안전처. 보도참고자료(2021.1.7.) 코로나19 백신의 특징 및 작용원리
 질병관리청. 코로나19 예방접종 후 혈소판감소증 동반 혈전증 관련 안내서(의료인용)(2021.04)
 식품의약품안전처: <https://nedrug.mfds.go.kr/>
 질병관리청 코로나19 예방접종: <https://ncv.kdca.go.kr/>
 EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-dots-low-blood-labtest>
 Labtest Online: <https://labtestsonline.kr/>

※ 참고로 본 학술자료는 본 원의 공식적인 견해가 아닌 학술자료에 근거하여 작성된 저자의 개별적인 견해를 알려드립니다.