

출혈성 질환(Hemorrhagic Disorders) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

출혈성 질환은 혈액 응고 과정에서의 일부분이 잘못되었을 때 발생한다. 만약 한 가지 요소가 사라지거나, 부족해지거나, 또는 기능 이상이 있으면, 과다 출혈이 발생할 수 있다. 그러한 출혈은 초기 소아기 때부터 출혈 발생이 시작될 정도로 출혈이 심하거나, 혹은 출혈을 동반하는 수술이나 치과 시술 후, 또는 외상 후에 국한하여 나타나는 정도로 경미할 수도 있다.

유전성 출혈 질환은 드문 질환이지만 하나의 응고인자 또는 혈전 형성요소의 결핍이나 기능 이상에 의해 일어나는 경향이 있다. 가장 흔한 유전질환으로는 혈우병 A(제8 응고인자 결핍)와 폰빌레브란트병이 있다.

후천성 출혈 질환은 다양하고 유전성 출혈 질환보다 더 빈번히 발생한다. 이 질환의 원인으로는 간질환이나 비타민 K 결핍으로 초래되는 수많은 응고 인자의 결핍 및 억제인자(특히 제8 응고인자 억제인자 또는 제8 응고인자에 대한 항체) 등이 있다.

최근 혈우병 A 환자의 예방적 치료약제로서 승인된 헴리브라(Hemlibra[®], 성분명: 에미시주맙, Emicizumab-kxwh)는 혈액 응고인자 혹은 유전자 재조합 혈액 응고인자가 아닌 세계 최초의 새로운 계열의 유전자재조합 이중특이성 단클론항체로서 2019년 1월 국내 식약처에서 ‘혈액 응고 제 VIII인자에 대해 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액 응고 VIII 응고인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)’에 승인되었다.

혈우병 A 환자에서 폐길화(PEGylation) 기술을 통해 17.9시간의 반감기를 갖도록 제조된 지비(Jivi[®], 성분명: antihemophilic factor[recombinant] PEGylated-aucl)는 재조합 DNA 유래 제8 응고인자 농축제로서 2018년 8월 미 FDA에서 ‘이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 성인 및 청소년 혈우병 A 환자를 위한 일상적 예방요법’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 재조합 DNA 유래 제8 응고인자 농축제인 에스페록트(Esperoct[®], 성분명: antihemophilic factor(recombinant), glycopegylated-exei)는 2019년 2월 미 FDA에서 ‘소아 및 성인 혈우병 A형 환자들에서 출혈 발생 빈도를 감소시키기 위한 일상적 예방 요법제, 필요할 때 사용하는 치료제, 출혈 억제 및 수술 전·후 출혈 증상의 관리 요법제’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

카블리비(Cablivi[®], 성분명: caplacizumab-yhdp)는 von Willebrand factor(vWF)-directed antibody fragment의 나노바디(nanobody) 기반의 약제로 2019년 2월 미 FDA에서 ‘혈장교환술과 면역억제제 치료와의 병용하여 후천성 혈전성 혈소판 감소성 자반증(acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료제로 돛텔레트(Doptelet[®], 성분명: 아바트롬보팩, avatrombopag)는 경구 트롬보포이에틴 수용체 작용제로서 2018년 5월 미 FDA에서 ‘의료 시술을 받을 예정인 만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 동일 기전의 트롬보포이에틴 수용체 작용제로 멀플레타(Mulpleta[®], 성분명: 로수트롬보팩, lusutrombopag)도 2018년 7월 미 FDA에서 ‘수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증’에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

이와같이 최근 수년간 치료약제가 부족했던 출혈성 질환 분야에 여러 신약들이 소개되면서 관련 질환 환자의 치료의 폭이 넓어지고 있다.

혈액

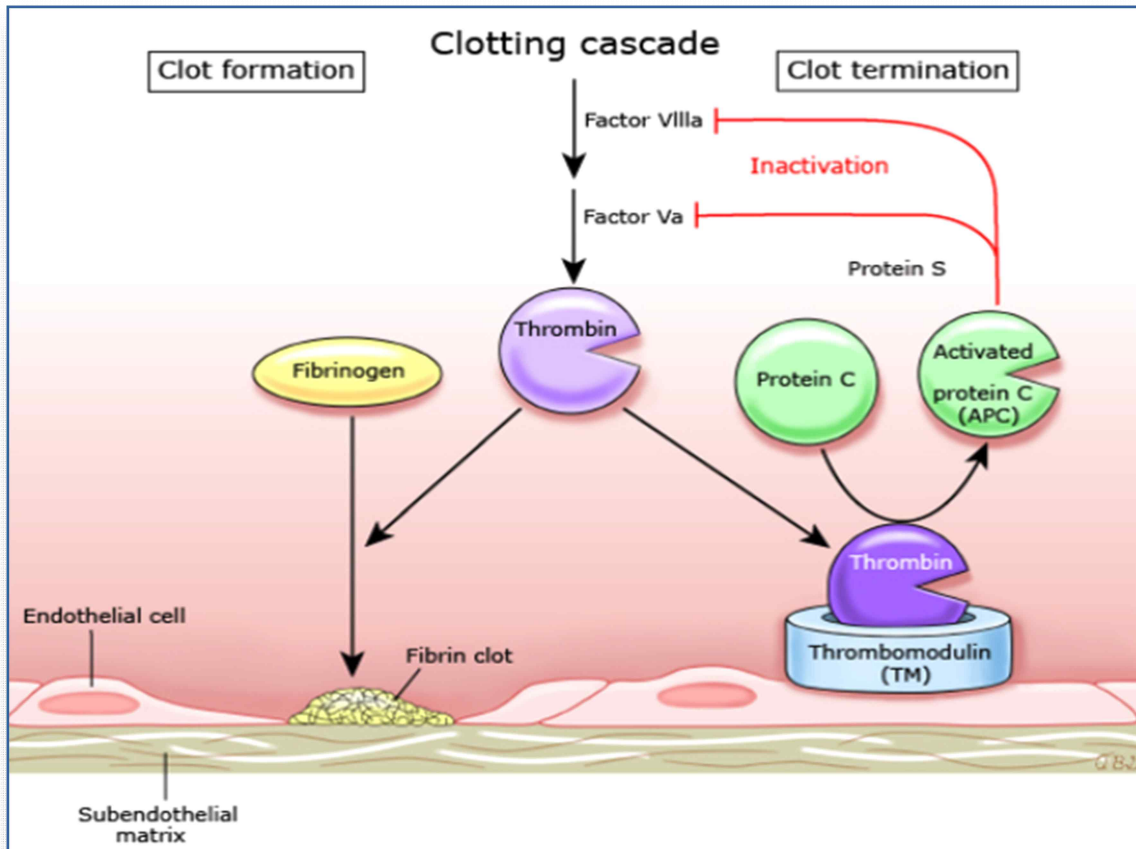
■ 정상적인 혈관 내 항응고 기전

정상적으로 혈관 내 혈액이 응고되지 않는 이유는 내막(endothelium) 표면의 특징, 피브린(fibrin)의 작용 및 헤파린(heparin) 등 여러 요인에 의한다.

1. 내막표면의 요인들

혈관내피세포는 매우 매끄러워 이물질들의 부착하기 힘들고, 내피세포 아래 glycocalyx의 층이 응고인자인 혈소판이 들어오지 못하도록 차단하고 있으며, 내피세포 막에 부착된 단백(thrombomodulin)은 비정상적으로 형성된 thrombin과 결합하여 이를 제거하기 때문에 혈관 내에서 내적 응고경로가 활성화되지 않는다.

특히 thrombomodulin(TM)-thrombin 복합체는 C 단백을 활성화 시켜 V 응고인자 또는 VIII 응고인자를 불활성화하여 응고단계를 차단한다. 반대로 내피세포에 손상을 받으면 내피세포의 매끄러움이 소실되고, glycocalyx-thrombomodulin 층이 손상되어 XII 응고인자가 활성화되고, 혈소판이 내막하 콜라겐에 노출되어 내적 및 외적 응고경로가 활성화되어 응고가 시작된다.



Thrombomodulin(TM)-Thrombin Complex(출처: www.pinterest.co.kr)

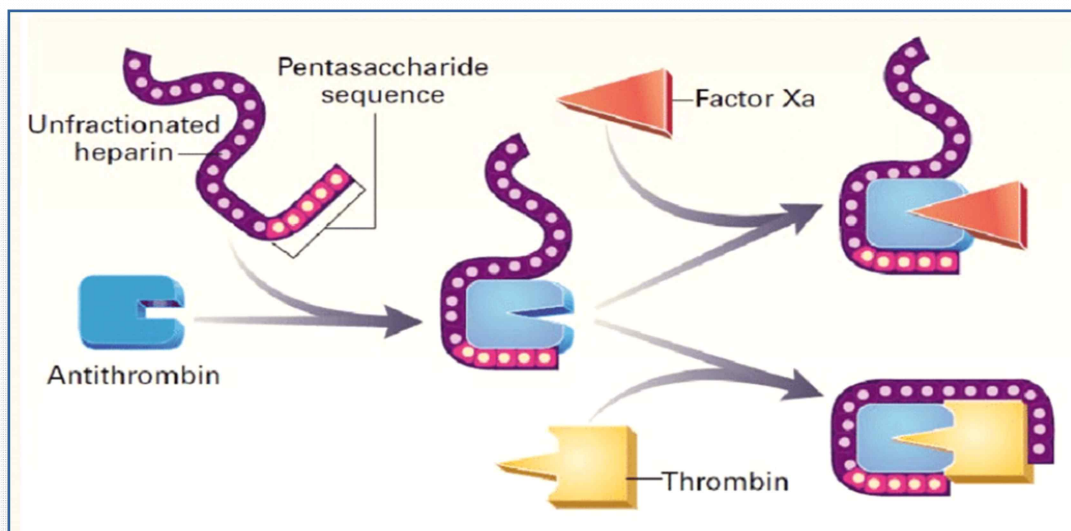
2. 피브린(Fibrin)의 항트롬빈 작용과 항트롬빈 III

혈관 내 혈액이 응고되지 않는 가장 중요한 기전의 하나는 혈액 내의 thrombin을 지속적으로 제거하는 과정이 있기 때문이다. 이 과정에서 중요한 인자는 피브린사(fibrin thread)와 α -globulin인 항트롬빈 III(antithrombin III 또는 antithrombin-heparin cofactor)이다.

만약 혈전이 형성되면 약 85~90%의 fibrin은 fibrin thread로 흡착된다. 이 fibrin thread는 thrombin이 다른 부위로 퍼지지 못하게 하여 심한 혈전(blood clot, thrombus) 형성을 억제한다. Fibrin thread로 흡착되지 못한 fibrin은 혈액으로 나가면 응고 현상이 지속되기 때문에 이는 항트롬빈 III 와 결합하여 fibrinogen에 작용을 하지 못하도록 한다.

3. 헤파린(Heparin)

헤파린은 매우 강력한 항응고제로서 인체 혈액 내에는 양이 매우 적지만 정상 상태 하에서는 충분한 항응고작용을 한다. 헤파린 분자는 매우 강한 음전기를 띤 복합 다당질로 헤파린 자체는 항응고작용이 거의 없으나 항트롬빈 III와 결합하면 수 백~수 천배 이상의 항응고작용을 한다.

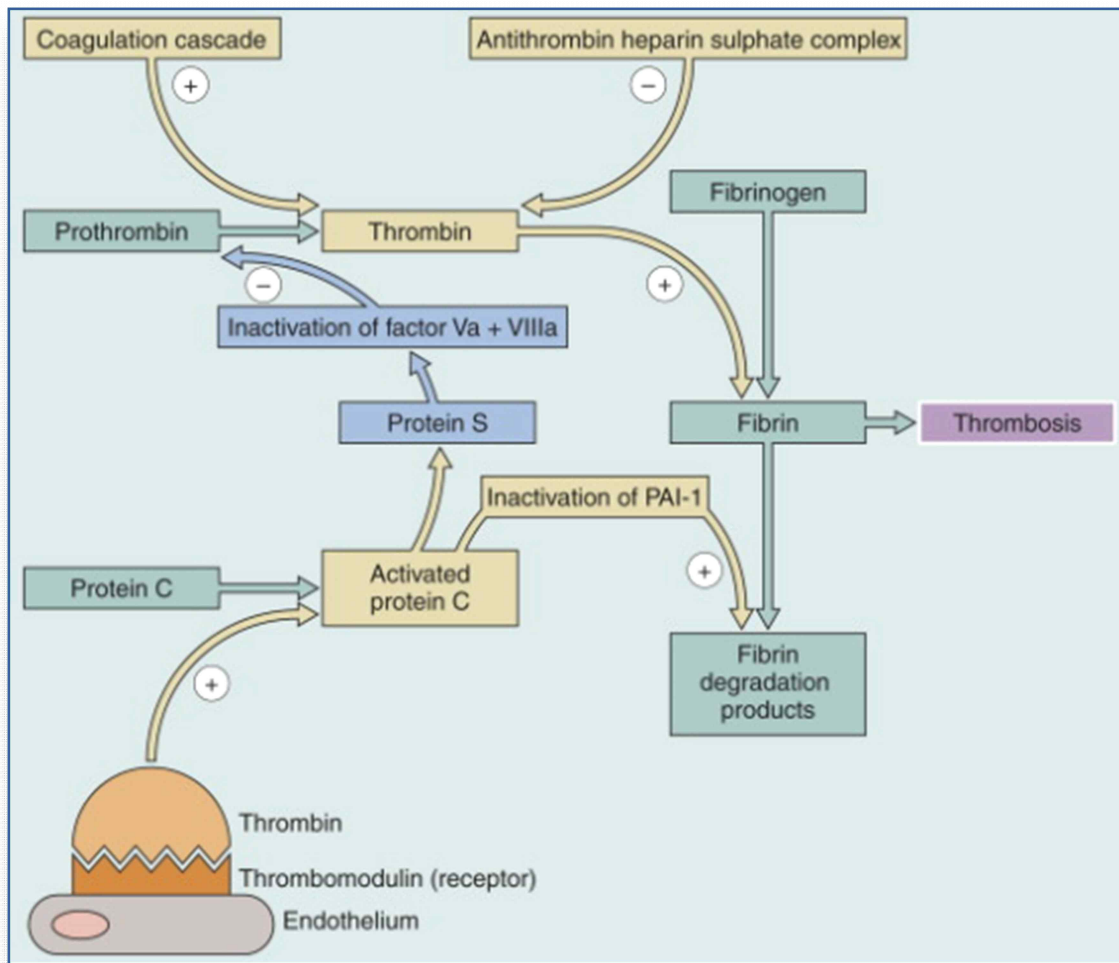


Heparin-Antithrombin Binding(출처: www.researchgate.net)

헤파린-항트롬빈 결합은 thrombin을 순환계에서 제거하는 역할을 하며, 그 외에 활성화된 XII, XI, IX, X 응고인자를 제거하여 응고가 일어나지 않도록 한다. 임상적으로 헤파린은 대부분의 심장 수술, 혈관 수술에 헤파린을 사용하며, 혈전증에 의한 급성 및 만성 혈관폐쇄 질환에 일차적으로 사용하는 매우 중요한 약제로 사용된다.

헤파린은 체내의 비만세포(mast cell)와 호염기세포(basophilic cell)에서 만들어져 혈관 내 항응고작용을 한다. 이 비만세포는 주로 폐나 간장의 모세혈관 주위에 많은데 이는 폐나 간장에는 이물질이 많이 들어와 응고작용이 수시로 일어나기 때문이다.

■ 자연항응고물질(Natural anticoagulants)



Natural Anticoagulants(출처: www.sciencedirect.com)

1) Tissue factor pathway inhibitor

Tissue factor pathway inhibitor는 외인성 경로의 억제인자로서 Xa 응고인자와 복합체를 형성하여 Xa 응고인자 활성도를 억제하고, Xa 응고인자/tissuefactor pathway inhibitor (TFPI) 복합체는 세포막과의 작용으로 국소적 TFPI 농도를 증가시켜 세포막에 붙어 있는 VIIa 응고인자/TF(tissue factor) 복합체의 억제를 증가시킨다.

2) C 단백질

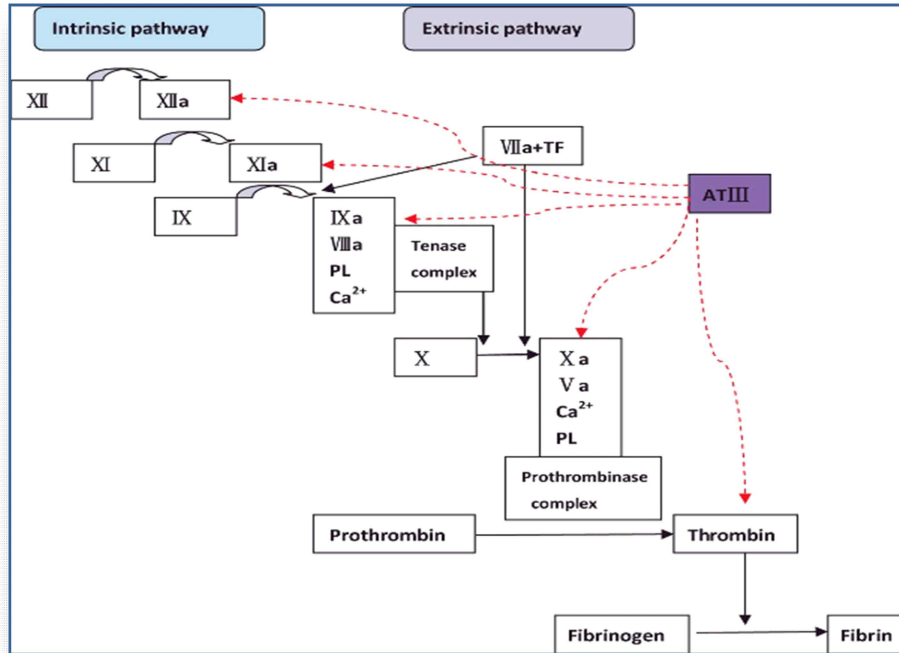
C 단백질은 thrombin-thrombomodulin 복합체에 의해 활성화된다. 활성 C 단백질은 S 단백질과 결합하여 Va 응고인자와 VIIIa 응고인자를 불활성화한다. 또한 plasminogen activator에 의한 plasmin 활성화를 촉진시켜 섬유소 용해 과정을 촉진시키는 작용도 있다. 활성 C 단백질은 C 단백질 억제인자에 의해 억제된다.

3) S 단백질

C 단백질의 보조인자로서 다른 비타민 K 의존 인자와 달리 세린 단백질분해효소의 작용을 하지 않는다. 혈장 내에서 자유형과 C4b-결합단백과 결합한 결합형으로 존재하며 C 단백질의 보조인자로 작용하는 것은 자유형이다.

4) 항트롬빈 III(Antithrombin III, Heparin cofactor I)

AT III은 혈액 응고 기전에 있어서 가장 중요한 생리적 억제 인자로서 전체 억제작용 기전의 70~80% 이상을 차지하고 있다. 실제 응고 기전에서 주 억제작용의 표적은 thrombin이지만 그 외 Xa 응고인자, IXa 응고인자, XIIa 응고인자, XIa 응고인자 및 kallikrein 인자에도 작용하여 억제작용을 한다.



Antithrombin III

AT III은 thrombin과 1:1 비율로 thrombin 활동성 serine 부위에 결합하여 작용을 억제시키게된다. 아주 경한 응고 기전으로 형성된 소량의 thrombin이나 다른 인자의 활성화는 ATIII 작용으로 곧 제거억제 현상이 일어나 바람직하지 않은 응고나 혈전 형성을 예방할 수 있으나 큰 혈관 손상이나 파종성 혈관 내 응고 (disseminated intravascular coagulation, DIC)가 진행이 되어 thrombin 생성이 많아지고 계속 인자들이 활성화될 때는 생리적 억제기전으로는 억제할 수 없게 된다. AT III의 억제 작용은 heparin 존재 하에서 더욱 강하게 나타난다.

■ 혈액 응고의 기전

혈액과 조직 내에는 50종 이상의 혈액을 응고시키는데 관여하는 물질들이 존재한다. 이 중 혈액 내에서 혈액을 응고시키는데 관여하는 물질은 전응고물질(procoagulants)이고 혈액 응고를 방지하는 것을 항응고물질(anticoagulants)이다. 이 두 물질은 혈액과 조직 내에서 항상 평형을 이루지만 보통 항응고물질이 우세하여 응고가 일어나지 않도록 한다. 하지만 혈관이 손상을 받으면 이 부위에서 전응고물질(procoagulants)이 활성화되어 항응고물질의 작용보다 우세하여 혈액이 응고된다.

혈액의 응고에는 3가지의 기본과정이 있다. 먼저 혈관이나 혈액이 손상을 받으면 프로트롬빈 활성화제(prothrombin activator) 복합제가 형성된다. 다음 prothrombin activator는 prothrombin을 thrombin으로 변화도록 촉매작용을 한다. 마지막으로 thrombin은 fibrinogen을 섬유소사(fibrin thread)로 변화시켜 혈소판이나 혈액세포 및 혈장을 둘러싸 혈전(blood clot)을 형성한다.

1. Prothrombin의 thrombin으로 변환

Prothrombin은 α_2 -globulin인 혈장 단백질로 매우 불안정하여 thrombin 등의 작은 분자로 쉽게 잘라진다. Prothrombin은 간에서 주로 생성되어 끊임없이 응고 기전으로 소실된다. 이때 간에서는 이 prothrombin을 생성하기 위하여 비타민 K가 필요하다. 따라서 간기능이 나쁘거나 비타민 K가 부족한 경우 prothrombin 생성에 지장을 받아 출혈성 경향이 나타나게 된다.

혈관이나 혈액 내 특별한 활성화물질이 손상을 받으면 prothrombin activator가 형성된다. 이는 prothrombin을 thrombin으로 변환시키고 이 thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 변화시킨 다음 이 fibrin 단량체(monomer)를 중합체(polymer)로 만들어 결국 피브린사(fibrin thread)를 형성하여 혈소판과 혈구를 둘러싸 혈전을 형성한다.

이 혈전을 형성하는데 소요되는 시간은 약 10~15초가 소요되며 혈전을 형성하는데 소요되는 시간은 주로 prothrombin activator의 형성과 관계가 있다고 한다.

2. Fibrinogen의 fibrin으로 변환

Fibrinogen은 분자량이 큰 단백질로 prothrombin과 마찬가지로 간에서 생성되기 때문에 간질환 환자에서는 fibrinogen의 혈중 농도가 낮아 출혈성 경향이 나타난다. Thrombin은 단백 분해를 할 수 있는 단백질 효소로 이는 fibrinogen 분자에 부착된 4개의 저분자량 펩타이드를 제거함으로써 fibrin monomer를 형성한다. 이는 자발적으로 수초 이내에 polymer를 형성하여 긴 fibrin thread를 형성한다. 이어 그물 모양의 혈병 망상체(clot reticulum)를 형성한다.

fibrin monomer가 polymer로 되는 초기에는 결합이 약한 수소의 비공유결합(non-covalent)으로 이루어지지만 수초가 지나면 조직이나 혈소판 등과 특히 fibrin 자체에서 fibrin stabilizing factor를 활성화하여

fibrin monomer 사이를 공유결합하게 하고 fibrin thread를 교차결합(cross-link)하여 단단한 혈전을 형성한다.

혈병(혈전)이 형성된 후 몇 분이 지나면 혈병에서 약 20~60분까지 계속 액체가 나온다. 이 액체를 혈청(serum)이라 한다. 이 혈청은 대부분의 fibrinogen과 응고인자가 매우 적거나 없기 때문에 응고되지 않는다.

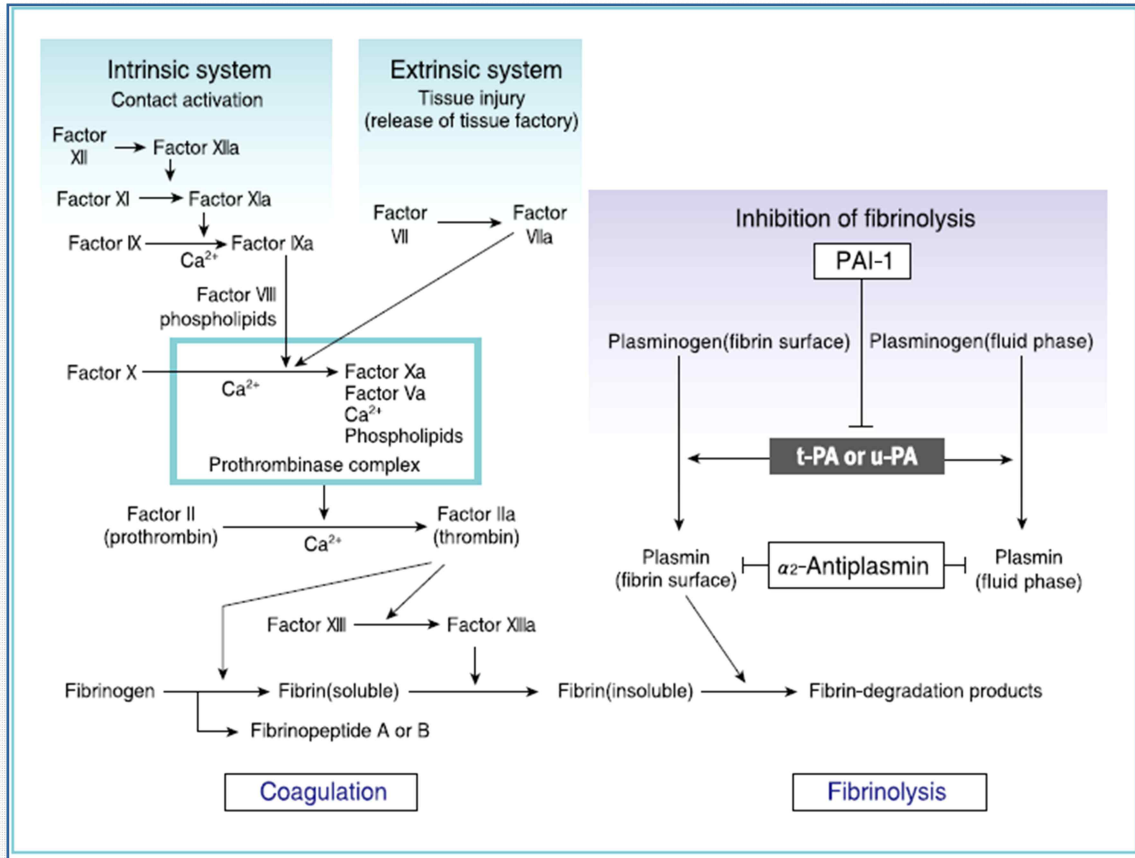
혈병 수축에 혈소판이 매우 중요한 작용을 한다. 혈소판은 fibrin thread과 부착하며, 특히 혈소판은 전응고물질(procoagulants) 중의 하나인 fibrin stabilizing factor를 유리하여 fibrin thread들을 더욱 교차결합시켜 혈병이 수축하도록 한다.

또한 혈소판에 있는 thrombosthenin, actin, myosin 분자들을 활성화하여 혈병을 더욱 수축하도록 한다. 또한 thrombin과 세포 내의 미토콘드리아나 소포체(endoplasmic reticulum), 골기체 등에 많이 함유된 Ca^{++} 이온이 혈병수축을 유도한다. 혈병수축이 일어나면 손상된 혈관의 가장자리를 끌어당겨 지혈이 되도록 한다.

혈병이 형성되면 이 혈병이 주위의 응고현상이 일어나도록 하여 더욱 많은 혈병이 발생되도록 한다. 이 기전의 가장 중요한 것이 thrombin의 작용으로 이 thrombin의 단백질분해 작용으로 fibrinogen 뿐 아니라 다른 혈액응고인자를 활성화하여 응고작용은 지속된다. 따라서 혈관내 혈전이 일어나기 시작하는 환자는 혈류장애 뿐 아니라 혈액응고가 지속되기 때문에 조기에 치료를 하여야 한다.

■ 혈액응고(Coagulation)와 섬유소 용해(Fibrinolysis)

외상 또는 어떤 인자에 의해 혈관벽에 손상을 받아 출혈이 생기면 혈관수축, 1차 지혈 과정, 2차 지혈 과정을 통해 지혈된다. 이어 혈관벽 손상이 회복되면 지혈 과정 중에 형성된 섬유소가 용해되면서 혈액의 흐름이 정상화된다. 따라서 지혈 과정은 혈관, 혈소판, 응고인자, 응고 억제인자, 섬유소 용해인자 등이 관여하는 일련의 복잡한 과정이다.



1. 혈관수축

혈관의 안쪽을 덮고 있는 내피세포는 혈관수축에 중요한 역할을 한다. 내피세포는 순환 혈액과 주위 조직 사이에 경계를 이루고 있는 세포이지만, 혈액 내에 혈소판 등 여러 세포들의 부착 및 응집을 방지하고 혈관벽을 매끄럽게 유지한다.

반면 내피세포는 혈소판 부착과 응집을 촉진시키고 혈관을 수축하는 물질을 분비하기도 한다. 혈청 중 von-Willebrand factor(vWF)는 평소에는 내피세포로부터 분비되어 혈장에 존재하지만, thrombin 등으로 자극되면 칼슘을 동원(mobilization) 하면서 혈소판 부착을 유도한다.

2. 1차 지혈 과정

1차 지혈 과정은 혈소판 활성화가 혈액응고를 가속화시키는 과정이다. 혈관벽이 손상받으면 내피 밀층이 노출되고 혈소판의 GPIb/IX 복합체와 내피 밀층의 vWF가 결합하여 혈소판이 혈관의 collagen에 부착한다.

혈관에 부착한 혈소판이 활성화되면 ADP(adenosine diphosphate), 세로토닌, 칼슘, vWF, 섬유결합소(fibrinectin) 등이 분비된다. 분비된 ADP가 주변의 혈소판들과 결합하면 혈소판의 GPIIb/IIIa의 구조적 변화가 생겨 fibrinogen을 매개로 혈소판 부착과 응집이 일어나 혈소판마개(platelet plug)을 형성한다.

3. 2차 지혈 과정

1차 지혈 과정에서 혈소판마개가 형성됨과 동시에 외인성 경로(extrinsic pathway, 혈관벽이나 주위 조직의 손상으로 시작)와 내인성 경로(intrinsic pathway, 혈액 자체에서 시작)에서 응고인자들이 활성화되고, 이어 fibrin이 생성되고 지혈마개(hemostatic plug)를 형성한다.

혈액응고의 시작은 prothrombin이 thrombin으로 변환되면서 응고가 시작되는데 이에 대한 기전은 매우 복잡하다. 손상된 혈관과 주위 조직, 혈액 및 손상된 혈관 내피세포와 내피세포 밖의 콜라겐이나 다른 조직들에 혈액이 노출되면 바로 프로트롬빈 활성화제 복합(prothrombin activator complex)이 형성되어 prothrombin을 thrombin으로 변환하게 된다.

외인성 경로는 혈관 내 피하 세포막 단백질 조직인자(tissue factor, TF)와 VII 응고인자가 결합하여 IX 응고인자, X 응고인자를 활성화한다. 즉 혈관이나 혈관 밖 조직에 손상이 오면 thrombin 활성화제가 형성되기 시작하여 다음의 3가지 단계로 응고 과정이 일어난다.

1. 조직에 손상이 오면 세포막의 인지질(phospholipid)과 단백질효소로 작용하는 당단백을 포함하는 지방 단백질 복합 등의 물질인 thromboplastin 지방 단백질 복합이 형성된다.
2. 조직 thromboplastin은 IIV 응고인자와 결합하며 조직 인지질과 칼슘 이온의 효소작용으로 X 응고인자를 Xa 응고인자로 변환한다.
3. Xa 응고인자는 조직 thromboplastin이나 혈소판에서 유리된 인지질과 복합하고 V 응고인자와 함께 thrombin 활성화제를 형성한다. 이 thrombin 활성화제는 prothrombin을 thrombin으로 변환하여 응고작용이 일어나기 시작한다. V 응고인자는 처음에는 활성화되지 않은 상태로 존재하다가 thrombin이 형성되면 이에 의해 활성화되며, thrombin은 positive feedback의 효과를 나타낸다.

내인성 경로는 접촉 인자(contact factor)에 의해 XII 응고인자의 활성화가 이루어져 순차적으로 XI 응고인자, IX 응고인자, VIII 응고인자, X 응고인자가 활성화되어 thrombin을 생성한다. 즉 thrombin 활성화제 형성을 시작하는 두 번째 기전은 혈액이 손상을 받거나 혈액이 손상된 혈관 벽의 콜라겐에 노출되면 폭포처럼 연속반응(cascade response)이 일어난다.

1. 혈액이 손상을 받거나 혈관 벽의 콜라겐에 노출되면 혈액 내의 중요한 XII 응고인자와 혈소판에 변화를 일으켜 단백분해효소인 XIIa 응고인자로 변환된다. 동시에 혈액 손상이 일어나면 혈소판이 손상을 받게 됨으로 III인자(platelet factor)로 불리는 지방 단백을 포함하는 인지질을 유리하여 응고가 시작된다.
2. XIIa 응고인자는 XI 응고인자를 활성화시킨다. 이 반응에는 HMW kinogen과 prekallikrein이 필요하다.
3. XIa 응고인자는 효소 반응으로 IX 응고인자를 역시 활성화시킨다.
4. IXa 응고인자는 활성화 제8인자, 혈소판 인지질과 손상된 혈소판에서 유리된 III 인자와 함께 X 응고인자를 활성화한다. 이때 VIII 응고인자와 혈소판이 부족한 경우 응고작용이 지연된다. VIII 응고인자 결핍으로 출혈성 경향이 있는 경우가 혈우병이라 하며 제8 인자를 항혈우병인자(antihemophilic factor)라 하고 혈소판이 부족한 경우 혈소판감소증(thrombocytopenia)이라 한다.
5. 이 과정은 외적 응고경로와 같이 Xa 응고인자는 V 응고인자와 결합하고 혈소판이나 조직 인지질복합물인 prothrombin 활성화제를 형성한다. 이어 prothrombin을 thrombin으로 변환시킨다.

두 경로를 통하여 생성된 thrombin은 fibrinogen에 작용하여 fibrin polymer(중합체)를 생성하고 여기에 XIII 응고인자가 작용하여 견고한 fibrin를 형성하여 혈액을 응고시킨다.

따라서 진단검사에서 혈액 응고와 관련되어 기본적으로 시행하고 있는 activated partial thromboplastin time(aPTT) 검사는 내인성 경로의 이상 유무를 알아보는 검사이고, prothrombin time(PT) 검사는 외인성 경로의 이상 유무를 확인하는 검사이다.

4. 섬유소 용해(Fibrinolysis)

혈장 단백질은 플라스미노겐(plasminogen) 또는 전피브리노리신(profibrinolysin)이라 불리는 유글로빈(euglobin, 또는 진성 글로부린)이 있다. 이들이 활성화되면 plasmin 또는 fibrolysin으로 되는데 이는 trypsin과 같이 매우 강력한 단백질분해효소로 피브린사(fibrin thread) 혈전 주위에 있는 fibrinogen, 제5, 8, 12 응고인자 등 혈액응고인자를 소화시킨다.

따라서 혈전에 plasmin이 형성되면 혈전을 분해하고 다른 여러 응고인자들을 파괴하여 응고상태를 약하게 한다. 혈전이 형성되면 많은 양의 plasminogen이 혈전 주위에 나타난다. 이는 혈전이 완전히 지혈할 때까지 plasmin으로 활성화되지 않는다.

조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA)는 손상된 조직과 내피세포에서 분비되는데, 출혈이 완전히 멎은 하루 또는 수일이 지난 다음 유리되며 이 tPA는 plasminogen을 plasmin으로 변화시켜 혈병을 분해한다.

Plasmin은 혈전의 주요한 thrombin thraed(트롬빈사)를 분해할 뿐 아니라 fibrinogen을 분해하고 많은 응고인자를 분해한다. 혈액 내에는 항상 적은 양의 plasmin이 형성되지만 한편 혈액내에서는 알파-항플라스민(alpha antiplasmin)이 형성되어 plasmin과 결합하여 평형을 유지하고 있다.

따라서 만약 지혈 과정에서 과량의 섬유소(fibrin)가 축적되면, plasminogen이 섬유소 용해계에 작용하는 기본물질로 되어 두 종류의 활성화인자(activators)와 세 종류의 활성화억제인자(antiactivators)에 의해 조절된다. 활성화인자에는 t-PA와 urokinase-type plasminogen activator(u-PA)가 있다. 이들은 내피세포에서 분비되며 성장인자, 호르몬이나 사이토카인에 의하여 활성화되어 혈관 내에 생긴 혈전을 용해시킨다.

활성억제인자에는 PAI(plasminogen activator inhibitor)-1, PAI-2, alpha2-antiplasmin가 있는데, 이중 PAI-1과 PAI-2는 생리적인 plasminogen activator인 t-PA와 u-PA를 억제하고 alpha2-antiplasmin은 plasmin을 억제하여 fibrin의 침착뿐만 아니라 동맥경화를 일으키는 전초 작용을 유도하기도 한다.

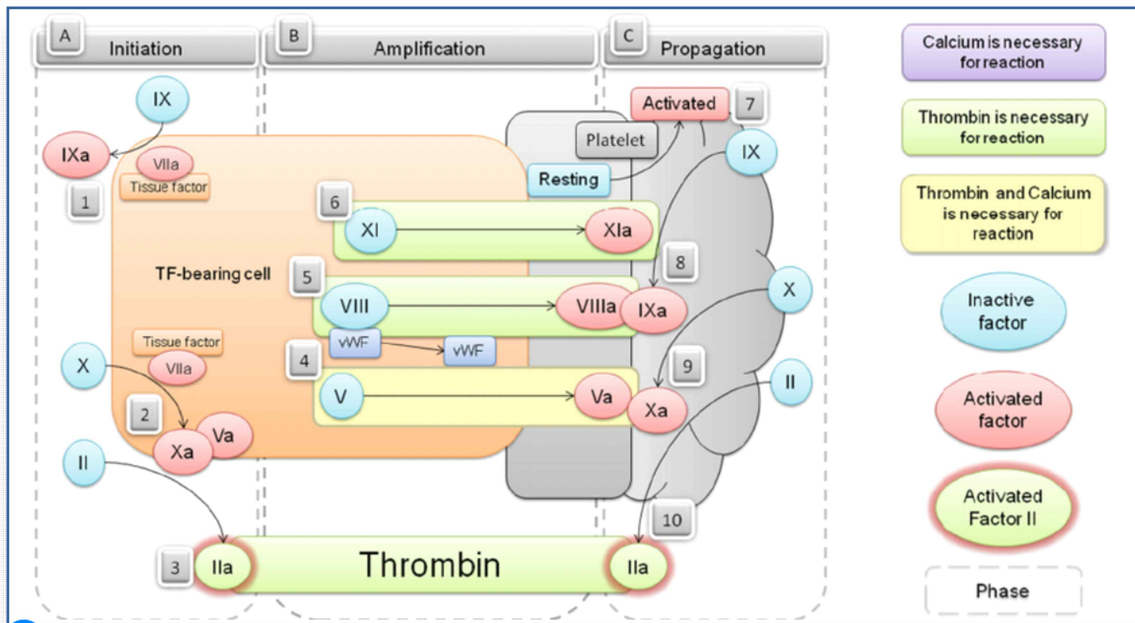
섬유소 용해는 혈장 내 효소원으로 존재하는 혈장단백질인 plasminogen이 serine 단백질분해효소에 의해 특정 부위가 절단되면 활성화형이 된다. 그 외 혈장에 존재하는 혈소판, 조직, 다른 혈액세포 등이 섬유소 용해를 조절하기도 한다.

이와 같이 인체 내에 원래부터 있었던 항응고와 혈전용해 기전이 보다 효율적으로 활성화되어 필요 없는 혈전 형성을 예방한다. 그러나 필요 없는 혈전이 관상동맥 내에 생기면 불안정 협심증이나 심근경색을 유발

한다. 이런 경우 치료목적을 달성하기 위하여 혈소판억제제, 항응고제나 혈전용해제를 사용하게 된다.

■ 혈액 응고(Coagulation) 세부 과정

혈액 응고는 혈관, 혈소판, 혈액응고인자들이 서로 작용하여 혈액을 응고시켜 지혈시키는데, 이 중 제일 중요한 역할을 하는 것이 응고인자들이다. 즉 혈관이 작용을 못하거나 혈소판 기능이 떨어지면 심한 출혈이 일어나지 않지만, 혈액응고인자가 감소하면 치명적인 출혈이 유발될 수 있기 때문이다. 지혈 과정은 initiation(개시), amplification(증폭), propagation(전파)의 단계로 진행된다.



Outline of cell-based model of coagulation(출처: www.researchgate.net)

Initiation은 혈관 내피세포에서 fibroblast나 근육세포에 있는 TF(tissue factor)가 발현되면 VII 응고인자와 급속히 결합하여 TF/FVIIa 복합체가 생기고, 이것이 X 응고인자와 IX 응고인자를 활성화시킨다. 활성화된 Xa 응고인자는 V를 활성화시켜 적은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, 이 thrombin이 다음 단계의 amplification에 중요한 역할을 담당하게 된다.

Amplification은 TF를 발현한 세포에서 적은 양의 thrombin으로 인하여 혈소판이 활성화되고 혈소판 부착이 더 많아지게 되며 V, VIII와 XI 응고인자를 활성화시킨다.

Propagation은 FVIIIa/IXa 복합체를 형성하여 X 응고인자를 활성화시키고 FXa/FVa 복합체는 많은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시킨다. 이어 thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 변화시키며 fibrin stabilizing factor인 XIII 응고인자가 작용하면 최종적으로 fibrin clot을 형성하게 된다.

▲ 혈관내피세포(Endothelial cell)

과거 혈관내피세포는 혈류와 혈관 벽 사이 경계의 기능을 하는 단순한 반투막으로 알려져 있었다. 1980년 혈관내피세포가 혈관 확장에 중요한 역할을 하는 내피세포 의존성 혈관이완물질(endothelial derived relaxing factor, EDRF)인 산화질소(nitric oxide, NO)의 생산에 관여한다는 연구 결과를 보고하였다.

이후 혈관내피세포에 관한 많은 연구에서 혈관내피세포는 기저 반응 또는 어떤 유해한 외인성 자극에 의하여 혈관 이완 물질인 산화질소를 분비하며, 이외에도 혈관 활성 물질인 프로스타글란딘(prostaglandin), 엔도세린(endothelin) 등의 분비를 적절히 조절함으로써 혈관 긴장도와 혈류를 잘 유지한다고 알려졌다. 또한 혈관내피세포는 백혈구 부착 방지와 혈소판 응집과 부착 방지 및 동맥혈관 평활근 증식억제 등과 같은 기전을 통하여 혈관 항상성 유지에 중요한 역할을 한다.

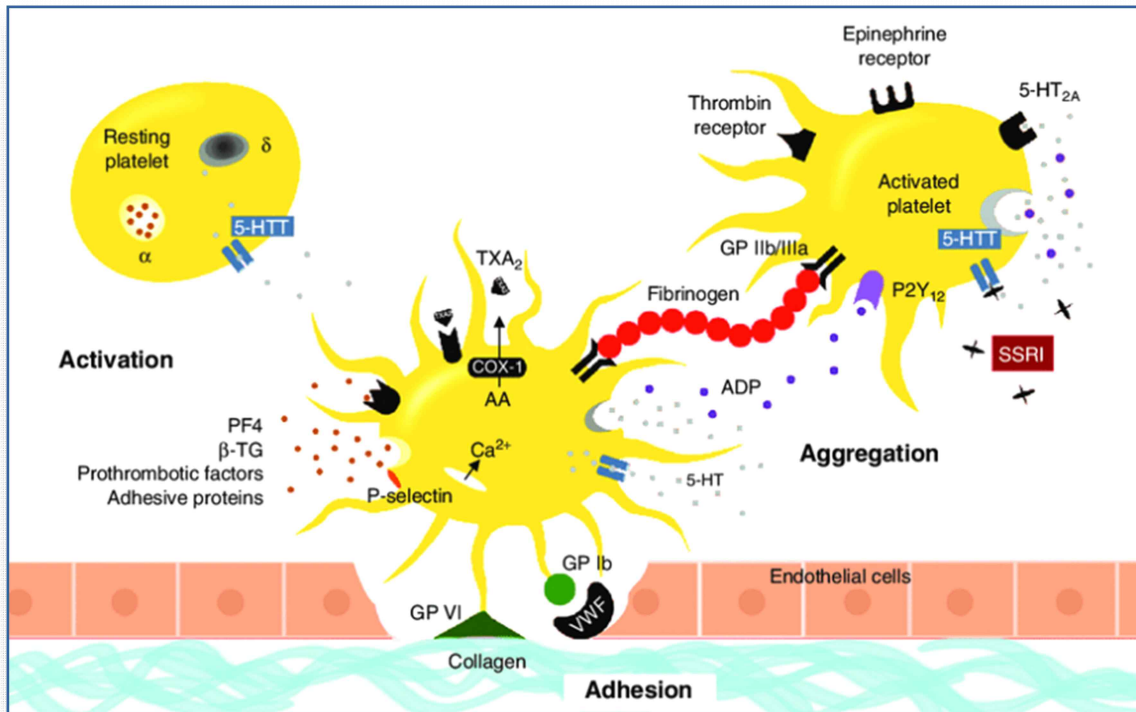
따라서 혈관내피는 국소적인 혈관의 기능 상태는 혈관의 수축과 이완 사이의 균형에 의해 결정되므로 혈관의 항상성을 유지하는데 있어 중요한 역할을 한다. 혈관내피는 혈관의 이완 기능 외에도 혈소판의 부착 및 응집을 억제하고 평활근 세포의 증식과 백혈구의 부착을 억제함으로써 동맥경화를 억제하는 기능을 가진다. 내피세포에서 유래된 산화질소는 관상동맥 질환의 위험인자들이 존재하는 상태에서 혈관의 손상을 방지하고 혈관의 상태를 정상적으로 유지하는데 중심적 역할을 한다.

▲ 혈소판(Platelet)

1. 혈소판의 역할 및 작용

혈소판은 혈전에도 결정적인 역할을 하지만 상처치유, 염증, 미생물에 대한 방어기전, 혈관신생, 종양의 성장 및 전이에도 중요한 역할을 한다. 혈소판은 크기가 작고 디스크 형태의 구조 때문에 적혈구 또는 백혈구와 같은 거대 물질이나 혈류에 의하여 혈관 가장자리로 밀리게 된다. 혈소판은 내피세포의 표면 가까이에 위치하여 혈관의 손상을 빨리 감지하고 반응하기에 적합하다. 혈소판이 콜라겐 등과 결합한 vWF와 같은 활성화 인자에 의해 활성화하면 서로 또는 fibrin과 작용하여 상처 부위에 마개를 형성한다.

형성된 마개는 혈소판이 디스크 형태에서 납작한 형태로 모양이 바뀌도록 활성화시키고 또 다른 혈소판이 상처 부위에서 작용하도록 한다. 내피세포는 혈소판과 내피 밑의 콜라겐 사이에 barrier가 있어 과도한 혈소판의 활성화를 조절하고, nitric oxide, eicosanoid prostaglandin, ecto-nuclease CD39 등도 이 negative regulation 기전에 관여한다.



Steps of Platelet Aggregation(출처: www.researchgate.net)

2. 혈소판 활성화(Activation)

혈관 내피세포의 표면에는 혈전이 형성되기 어렵지만, 일단 내피세포가 손상을 입으면 내피세포 밑의 혈관 벽을 구성하고 있는 콜라겐과 fibronectin 등의 성분이 혈액에 노출되어 혈전 형성을 촉진하게 된다. 즉 혈액 내에서 순환하고 있던 혈소판이 노출 부위에 달라붙게 되는데, 이러한 흡착의 매개는 vWF에 의하여 이루어지고, 이것은 혈소판 glycoprotein I b 수용체에 vWF가 결합함으로써 시작한다.

이어 다른 여러 자극물질(collagen, thrombin, epinephrine, serotonin 등)이 혈소판 수용체에 결합하면 혈소판은 활성화된다. 활성화된 혈소판은 세포 내 과립으로부터 방출된 물질(ADP, thromboxane A2)들이 혈소판 수용체에 결합하면 혈소판은 더욱 활성화된다.

활성화된 혈소판막에는 glycoprotein II b/IIIa수용체가 존재하는데, 여기에 fibrinogen 혹은 vWF가 결합함으로써 혈소판 응집이 일어나게 된다. 이 결합에는 세 개의 아미노산 서열인 RGD(arginine-glycine-aspartic acid)가 매개하며 이러한 일련의 과정의 결과로 혈전이 형성된다.

또한 활성화된 혈소판은 phospholipase A2의 작용으로 세포막의 phospholipid로부터 arachidnic acid를 생성한다. 이 arachidonic acid는 cyclooxygenase의 작용으로 단계적으로 prostaglandin endoperoxide인 PGG2와 PGH2로 되며, 여기에 thromboxane synthase이 작용하여 thromboxaneA2가 비로소 만들어진다. Thromboxane A2는 강력한 혈관 수축작용이 있을 뿐 아니라, thromboxane A2/PGH2 는 ADP와 같이 혈소판 수용체에 결합하여 혈소판의 활성화를 촉진한다.

혈소판의 수명은 평균 10일 정도이므로 aspirin을 약 7일간 중단하면 혈액 응고를 억제하는 효과는 거의 없어진다. 그리고 3일간 aspirin을 중단하면 혈액 응고의 위험성은 감소할 수 있다. 그러므로 발치 같은 간단한 수술을 위해서는 aspirin을 3일에서 5일간 중단하는 것이 바람직하며 큰 수술을 위해서는 약 7일간만 중단하는 것이 추천된다.

▲ 혈액응고인자(Coagulation Factors)

1954년 국제혈액응고인자 명명위원회에서 로마숫자로 표시하기로 제안하였다. I 응고인자부터 XIII 응고인자까지 12개가 있으며 VI 응고인자는 없다, 또한 IX 응고인자가 크리스마스 인자(Christmas factor), X 응고인자가 Stuart-Prower 인자, XII 응고인자가 Hageman 인자라고 불리는 것은 처음 발견된 응고인자 결핍 환자의 이름이지만 현재는 잘 사용하지 않는다.

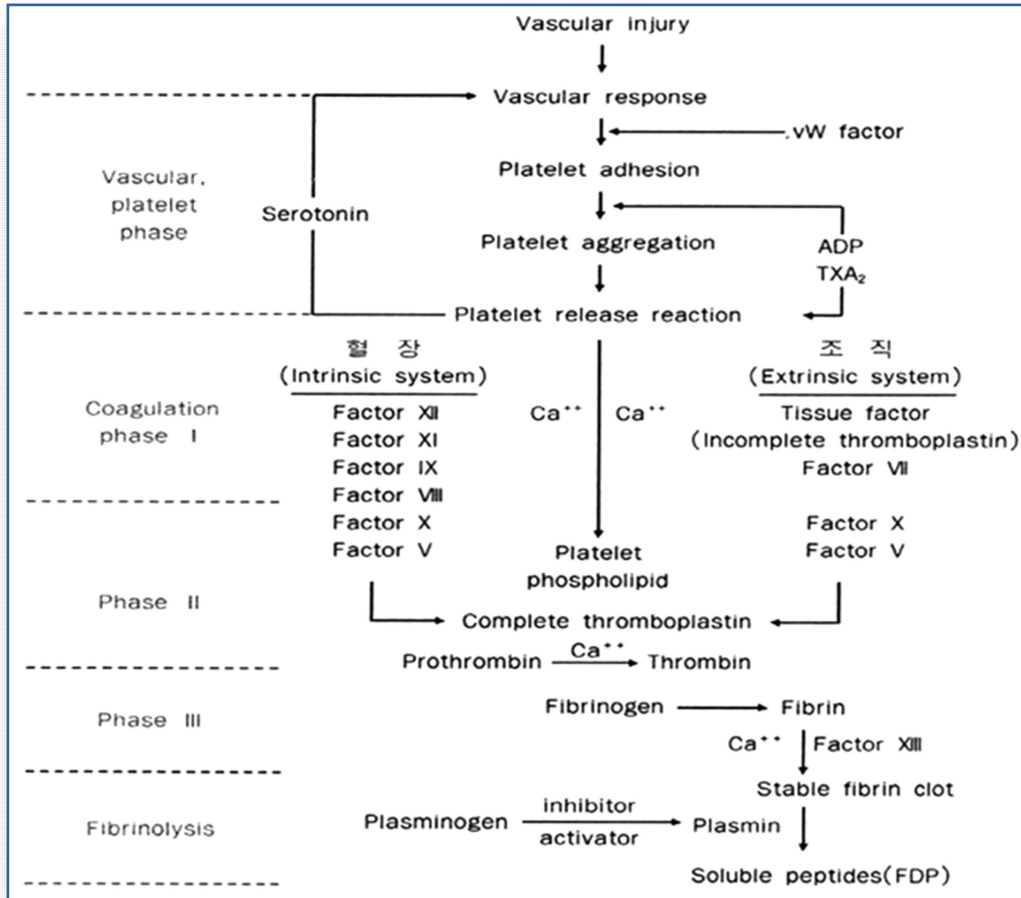
FACTOR NUMBER	FACTOR NAME	NATURE	SOURCE	PATHWAY; FUNCTION
I	Fibrinogen	Plasma protein	Liver	Common pathway; converted to fibrin (insoluble weblike substance of clot)
II	Prothrombin	Plasma protein	Liver*	Common pathway; converted to thrombin (converts fibrinogen to fibrin)
III	Tissue factor (TF)	Plasma membrane glycoprotein	Tissue cells	Activates extrinsic pathway
IV	Calcium ions (Ca ²⁺)	Inorganic ion	Plasma	Needed for essentially all stages of coagulation process; always present
V	Proaccelerin	Plasma protein	Liver, platelets	Common pathway
VI [†]				
VII	Proconvertin	Plasma protein	Liver*	Both extrinsic and intrinsic pathways
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	Plasma protein	Liver, lung capillaries	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC)	Plasma protein	Liver*	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia B
X	Stuart factor	Plasma protein	Liver*	Common pathway
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	Plasma protein	Liver	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia C
XII	Hageman factor	Plasma protein; activated by negatively charged surfaces (e.g., glass)	Liver	Intrinsic pathway; activates plasmin; initiates clotting in vitro; activation initiates inflammation
XIII	Fibrin stabilizing factor (FSF)	Plasma protein	Liver, bone marrow	Cross-links fibrin, forming a strong, stable clot

*Synthesis requires vitamin K
[†]Number no longer used; substance now believed to be same as factor V

Blood Clotting Factors

조직에 존재하는 트롬보플라스틴(thromboplastin)을 제외한 모든 응고인자는 혈액 내에 있다. 대부분의 응고인자는 간에서 생성되어 혈장 내에 비활성 효소원(zymogen)으로 존재하며 순차적으로 활성화되어 세린 단백질효소(serine protease)로서 다음 단계의 응고인자를 활성화시킨다.

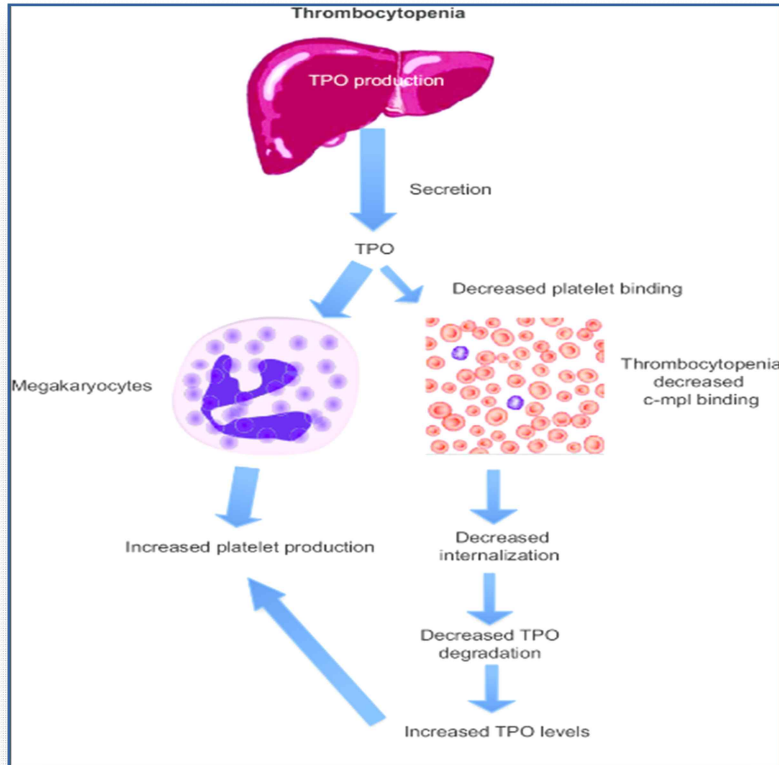
활성화된 응고인자는 로마숫자 뒤에 a를 표시한다(예: Xa 응고인자). 일부 응고인자는 다른 응고인자의 보조인자(cofactor)로 작용을 한다(예: Va 응고인자는 Xa 응고인자의 보조인자, VIIIa 응고인자는 IXa 응고인자의 보조인자, TF는 VIIa 응고인자의 보조인자). II 응고인자, VII 응고인자, IX 응고인자, X 응고인자가 카복실화하는데 비타민 K를 필요로 하며, 이러한 응고인자를 비타민 K 의존 인자(vitamin K dependent factor)라고 한다.



Classification of Blood Coagulation Factors

▲ 트롬보포이에틴(Thrombopoietin, TPO)

TPO은 거대핵세포(megakaryocyte) 및 혈소판 조혈작용을 조절하는 주요 성장인자로서 간세포(hepatocyte)에서 주로 합성되고 분비된다. 간세포는 말초혈액 혈소판 수에 영향을 받지 않고 일정하게 TPO를 발현하기 때문에, 혈액 및 조직의 유리 TPO 농도는 혈소판과 거대핵세포 표면의 TPO 수용체(c-mpl)에 결합되고 남은 양에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다.



Thrombopoietin(출처: www.researchgate.net)

하지만 이러한 수동적 조절 기전만으로 TPO 농도 변화를 모두 설명할 수는 없는데, 염증이 동반된 다양한 임상 조건에서 IL-6에 의해 TPO 농도가 증가되는 것은 잘 알려져 있고 특발저혈소판자색반병 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 환자의 TPO 농도는 혈소판 수로부터 예상할 수 있는 것보다 더 낮아져 있다.

출혈성 질환

▣ 정의

출혈성 질환은 후천적 또는 유전적으로 발생한 과다 출혈 경향이다. 정상적으로 혈액은 혈관 내부를 통해 순환계에 존재하지만 만약 정맥 또는 동맥이 상처를 입게 된다면, 혈액이 외부 또는 인체 조직 내부로 새어 나오기 시작한다.

인체는 지혈이라고 불리는 복합 응고 과정을 통해 혈액손실을 멈출 수 있다. 지혈 과정 동안, 손상된 혈관은 혈류를 감소시키기 위해 수축하고, 혈소판이 손상 부위에 부착되어 느슨한 혈소판 마개를 형성하기 위해 함께 덩어리를 이루며, 응고 과정이라고 불리는 혈전 형성과정 시작된다.

일단 응고 과정이 시작되면 응고인자들이 연속적 단계대로 차례로 활성화된다. 응고 과정이 완성될 무렵, 가용성의 섬유소원이 불가용성의 섬유소 다발로 변하게 된다. 이 다발은 손상 부위를 안정화시키는 섬유소 그물망 형성을 위해 서로 교차 연결된다.

이 섬유소 그물망은 안정화된 혈전 형성을 위하여 혈소판이라고 불리는 세포 조각들이 부착된 손상 부위에 들러붙게 되고, 이 장벽은 부가적인 혈액손실을 방지하며, 손상 부위가 치유될 때까지 남아있게 된다.

지혈은 하나의 역동적인 과정이지만, 일단 혈전이 형성되면, 특정 응고 인자들이 응고 과정을 느리게 하기 위해 활성화된다. 결국 손상된 부위가 치유되었을 때 그 혈전이 제거되도록 섬유소 용해라고 불리는 하나의 과정을 통해 혈전은 용해되기 시작한다.

정상적으로 건강한 사람들은, 출혈이 과다하지 않게 하고, 혈전들이 더 이상 필요하지 않으면 제거될 수 있도록 혈전 형성과 용해 사이의 균형을 유지하고 있다.

출혈성 질환은 이 응고 과정에서의 일부분이 잘못되었을 때 발생한다. 만약 한 가지 요소가 사라지거나, 부족해지거나, 또는 기능 이상이 있으면, 과다 출혈이 발생할 수 있다. 그러한 출혈은 초기 소아기 때부터 출혈 발생이 시작될 정도로 출혈이 심하거나, 혹은 출혈을 동반하는 수술이나 치과 시술 후, 또는 외상 후에 국한하여 나타나는 정도로 경미할 수도 있다.

출혈성 질환은 코피, 잇몸 출혈, 멍, 과다월경, 혈변, 그리고/또는 혈뇨, 관절 증상(관절강 내 출혈로 인한 손상), 실명, 그리고 만성 빈혈에 이르기까지 다양한 증상들의 원인이 될 수 있다.

비정상적 소견은 다음과 같은 것을 포함할 수 있는데: 혈관 구조의 이상, 응고 인자 중 하나 또는 그 이상의 생산상 또는 기능상 결함, 하나 또는 그 이상의 응고인자들에 대한 항체의 생성, 혈소판의 생산상 또는 기능상 결함, 그리고/또는 혈전의 통합과 안정성에 대한 문제 등이 이에 속한다.

유전성 출혈 질환은 드문 질환이며, 하나의 응고인자 또는 혈전 형성요소의 결핍이나 기능 이상에 의해 일어나는 경향이 있다. 가장 흔한 유전질환으로는 혈우병 A와 폰빌레브란트병 등이 있다.

후천성 출혈 질환은 다양하고 유전성 출혈 질환보다 더 빈번히 발생한다. 이 질환의 원인으로는 간질환

이나 비타민 K 결핍으로 초래되는 수많은 응고 인자의 결핍 및 억제인자(특히 VIII 응고인자 억제인자 또는 VIII 응고인자에 대한 항체)로 인한 것을 흔하게 들 수 있다.

▣ 종류

■ 혈관의 구조적 문제

1. 유전성

1) 유전성 출혈성 모세혈관확장증(Hereditary Hemorrhagic telangiectasia, HHT)

HHT는 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 동맥과 정맥 혈관 벽의 탄력층과 근육층의 기형으로 인해 쉽게 출혈을 유발하며 내부 장기(폐, 간, 뇌, 소화기계)에 동맥정맥기형(arteriovenous malformation)을 형성하기도 한다.

2) 엘러스-단로스 증후군(Ehlers-Danlos syndrome)

엘러스-단로스 증후군은 상염색체 우성으로 유전되기도 하며, 열성으로 유전되기도 한다. 상염색체 우성과 열성 형태의 엘러스-단로스 증후군은 남성과 여성에게 동일한 비율로 나타난다. 반면에 엘러스-단로스 증후군의 X-linked 유형은 오직 남성에게만 나타난다.

이 증후군은 유전성 피부, 관절의 이상 질환으로 가장 흔한 증상으로는 피부가 종이처럼 약하여 작은 외상에도 담배종이 같은 상처를 남기는데 이마, 정강이 등이 이에 해당한다. 관절이 유연하여 탈골 등을 동반하기도 하며, 심장질환, 혈관질환이 동반되기도 한다.

2. 후천성

1) 알레르기성 자반증(또는 Henoch-Schonlein, HS 자반증)

HS 자반증은 일종의 전신성 혈관염으로 피부 병변(주로 엉덩이와 팔다리에 나타나는 광범위한 출혈성 발진), 복통, 무릎 또는 발목 같은 관절의 통증을 유발할 수 있다. 증상과 더불어 신장염을 동반할 수 있다.

■ 혈소판 부족(혈소판감소증) 또는 기능 이상

1. 유전성

기타 드문 유전적 질환의 여러 종류가 혈소판 질환을 일으킬 수 있다.

2. 후천성

골수에서 혈소판을 충분히 생산하지 못하는 경우이다 면역성 혈소판 감소성 자반증, 자가면역질환 등은 자가항체에 의해 감소된다. 퀴닌, 설파 항생제, 금소금과 같은 약제들은 혈소판 수를 감소시킬 수 있으며, 아스피린, 비스테로이드성 항염증약과 같은 약제는 혈소판의 기능 이상을 일으킬 수 있다. 또한 에이즈바이러스(HIV), 간질환, 신부전, 백혈병, 골수종, 간경화, 전신성홍반성낭창(루푸스)과 같은 질환은 혈소판 수의 감소를 일으킬 수 있다.

이 중 혈소판 감소증은 혈액 내 혈소판의 수가 매우 감소되어 출혈성 질환이 발생하는 질환이다. 혈소판 감소증의 경우 매우 작은 정맥이나 모세혈관이 파열되는 것이 특징적이며 전신 피부에 점상의 작은 출혈로 나타나 혈소판 감소성 자반증이라고도 한다. 이 질환을 보면 혈소판은 작은 혈관의 출혈에 매우 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다.

■ 응고인자 결핍 또는 기능 이상

1. 유전성

1) 혈우병(응고인자 결핍)

혈우병(Hemophilia)은 성염색체유전으로 발생하는 유전성 질환으로 대부분 남자에게 나타나는 출혈성 질환이다. 이 질환의 약 85%는 VIII 응고인자 결핍으로 발생되며 이를 혈우병 A라 한다. 미국의 경우 인구 약 10,000명당 1명으로 보고되어 있다. 그 외 약 15%의 환자는 IX 응고인자 결핍으로 발생된다.

따라서 X 염색체 연관 유전의 출혈 질환으로서 기본적으로 남자에서 발생한다. 첫 출혈은 포경수술(환상 절제술) 또는 유아기의 기타 다른 시술을 받을 경우 나타날 수 있다. 제8 응고인자 결핍 때문에 발생하는 출혈의 중증도는 그 응고인자의 활성도에 따라 달려있다. 만약 제8 응고인자 활성도가 매우 낮다면, 그것은

생명을 위협하는 출혈을 일으킬 수 있고, 활성도가 중등도 정도라면, 경미하거나 중등도 정도의 출혈 만을 일으킬 수 있으나, 수술을 받거나 치과 시술을 받는 경우 주로 문제를 일으킬 수 있다.

따라서 출혈성 질환은 혈액 응고 인자 이상으로 인체에서 출혈을 일으키는 질환이다. 이 질환의 종류는 매우 다양하지만, 혈소판 수와 응고 장애의 유무에 따라 분류하는 것이 일반적이다.

2) 폰빌레브란트병

폰빌레브란트 인자의 결핍 혹은 결함으로 나타나는 상대적으로 흔한 질병이다. 폰빌레브란트 인자는 혈관이 손상된 부위에 혈소판이 부착되도록 하는 단백질인데, 폰빌레브란트 인자는 제8 응고인자와 연관되어 있어서, 만약 제8 응고인자가 부족하다면, 폰빌레브란트 인자도 영향을 받을 수 있다.

2. 후천성

간 기능 이상, 혹은 간질환, 비타민 K 결핍, 지방흡수 불량, 뱀독, 항암치료, 억제인자 등에 의한 경우가 있다. 이 중 억제인자는 III, IV 응고인자와 같은 특정 응고인자를 표적으로 하는 항체로서 응고인자의 활성을 감소시키고, 응고인자의 보충을 더 많이 해야 한다.

특히 대부분의 혈액응고인자는 간장에서 만들어지기 때문에 간염이나 간경화증이 있는 경우 출혈성 경향이 생긴다. 또한 비타민 K 부족이 있는 경우 간장에서 비타민 K에 의존하여 형성되는 혈액 응고인자의 부족으로 출혈성 경향이 생긴다. 즉 비타민 K는 혈액 응고인자 중 프로트롬빈, II, IV, IX, X 응고인자의 형성에 필요한 것이기 때문에 비타민 K가 부족한 경우 출혈성 경향이 생긴다. 하지만 비타민 K는 인체의 소장에서 박테리아에 의해 일부 형성되기 때문에 비타민 K 부족에 의한 출혈성 경향은 매우 드물다.

항응고제 약제: 와파린(쿠마딘), 또는 헤파린과 같은 약제들은 혈전 질환을 치료하는 데 사용되나 과도한 양이 주입되면 출혈을 일으킬 수도 있다.

파종성혈관내응고는 출혈 질환과 혈전 질환 둘 다 일으킬 수 있다. 이는 대개 위급한 상황이며, 출산 합병증이나, 심한 감염에 따른 세균이 생성한 내독소로 인해, 또는 백혈병과 같은 특정 암 때문에 발생할 수 있다. 파종성혈관내응고는 신체 전반에 걸쳐 미세한 혈전을 형성하여, 이로 인해 빠른 속도로 응고 인자를 소모하며, 이는 반대로 다시 과도한 출혈을 일으키게 하는 원인이 된다.

Clinical classification of bleeding disorders

Platelet disorders	Coagulation disorders
<p>Quantative platelet disorders</p> <p>Increased destruction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immune thrombocytopenia - Systemic Lupus Erythematosus - Drug-induced <p>Decreased production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fanconi anemia, aplastic anemia - Drug-induced <p>Consumption/sequestration</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disseminated intravascular coagulation, hemolytic uremic syndrome, Kasabach-Merritt syndrome, sepsis <p>Qualative platelet disorders</p> <p>Inherited</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glanzmann disease, Bernard-Soulier syndrome, von Willebrand's disease <p>Acquired</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drug induced - Liver disease, uremia, myeloproliferative disorders 	<p>Congenital coagulation factor deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemophilia A, B Von Willebrand's disease Other factor deficiency disease <p>Acquired coagulation factor deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> Disseminated intravascular coagulation Liver disease Vitamin K deficiency <p>Vascular disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> Ehler-Danlos syndrome Congenital cutis hyperelastica Hereditary hemorrhagic telangiectasia Henoch-schönlein purpura

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사항
J Korean Med Assoc 2016 September; 59(9):683-689
Clin Exp Thromb Hemost 2015;2(1):1-3
J Korean Med Assoc 2013 June 56(6): 496-503
J Korean Soc Neonatol • 2011;18:1~5
Korean Journal of Pediatrics Vol. 47, No. 12, 2004
기타 인터넷 자료