

Review article

doi: 10.5385/jksn.2011.18.1.1

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

혈액응고 기전에 대한 고찰

연세대학교 의과대학 소아청소년과학교실

유철주

Introduction to Coagulation System

Chuhl Joo Lyu, M.D., Ph.D.

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

Coagulation involves the regulated sequence of proteolytic activation of a series of proteins to achieve appropriate and timely hemostasis in an injured vessel. In the non-pathological state, the inciting event involves exposure of circulating factor VIIa to extravascularly expressed tissue factor, which brings into motion the series of steps which results in cell based model of coagulation. In the new concepts of coagulation system, initiation, amplification and propagation steps are involved to converse of fibrinogen to fibrin. The precisely synchronized cascade of events is counter-balanced by a system of anticoagulant mechanisms. Developmental hemostasis refers to the age-related changes in the coagulation system that are most marked during neonate and childhood. An understanding of these changes is crucial to the accurate diagnosis of hemostatic abnormalities in neonate and children. This review aims to elucidate the main events within the coagulation cascade as it is currently understood to operate in vivo, and also a short review of the anticoagulants as they relate to this model. Also this paper describes the common pitfalls observed in the clinical data related to the coagulation system in neonate to children.

Key Words: Coagulation system, Neonate, Cell-based model, Hemostasis

서론

혈관이 외상이나 질환에 의하여 손상을 받아 출혈이 생기면, 출혈을 멈추기 위하여 혈관수축과 1차 지혈과정인 혈소판의 부착 및 응집에 의한 혈소판마개(platelet plug)가 형성됨과 동시에 2차 지혈과정인 응고인자들의 활성화를 통하여 섬유소(fibrin)가 만들어지고 지혈마개(hemostatic plug)가 형성되어 완전한 지혈이 이루어진다. 궁극적으로는 prothrombin이 thrombin으로 또한 thrombin으로 인하여 fibrinogen이 fibrin으로 최종 변환되어야 지혈이 된다. 1차 지혈과정과 2차 지혈과정은 별개의 과정이 아니라 서로 연관되어 있다. 1차 지혈과정

인 혈소판 활성화가 혈액응고를 가속화시키고, 2차 지혈과정의 산물인 thrombin이 혈소판 활성화를 유도한다. 손상이 회복되면 지혈과정 중에 형성된 섬유소를 용해(fibrinolysis)하는 과정이 있게 되고, 용해가 완전히 되면 혈액의 흐름이 정상적으로 이루어지도록 한다. 즉 지혈과정은 혈관, 혈소판, 응고인자, 응고억제인자, 섬유소용해가 관여하는 일련의 복잡한 과정이다¹⁾.

본론

1. 혈관 수축

혈관에 손상이 일어나면 초기에 혈관은 수축하여 손상된 부

Received: 18 May 2011, Accepted: 25 May 2011

Correspondence to Chuhl Joo Lyu, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul, Korea

Tel: +82-2-2228-2050, Fax:+82-2-393-9118, E-mail: cj@yuhs.ac

위로 혈액이 흐르는 것을 막지만 이 정도로 지혈이 되는 경우는 거의 없다고 보아야 한다. 혈관 수축 이후의 중요한 역할을 담당하는 것이 혈관의 안쪽을 덮고 있는 내피세포의 역할이다. 내피세포는 순환 혈액과 주위 조직 사이에 경계를 이루고 있는 세포이지만, 단순히 혈관 내의 물질과 혈관벽을 가로막는 방어벽 역할만을 하는 것이 아니다. 내피세포는 혈액 내에 있는 혈소판을 포함한 여러 가지의 세포들의 부착이나 통과를 억제하여 혈관벽을 매끄럽게 유지한다. 혈액 속에 순환하는 혈소판은 정상적인 건강한 내피세포에는 부착되지 않는데, 내피세포에서 몇 가지의 혈소판 억제제들이 분비되어 혈소판의 부착 및 응집을 방지하게 된다. 반대로 내피세포에서는 혈소판 부착과 응집을 촉진시키는 물질 및 혈관 수축물질도 분비된다. 혈소판 부착을 유도하는 대표적인 물질이 von Willebrand factor (vWF)이다. vWF는 내피세포 및 혈소판의 과립에 존재하는 물질로서 평소에도 내피세포로부터 분비되어 혈장에 존재하지만, thrombin 등으로 자극하면 칼슘을 mobilization 하면서 분비가 촉진된다.

2. 1차 지혈과정

혈관벽이 손상 받으면 내피 밀층이 노출되고 혈소판이 원반형, 구형(spherical shape)으로 변화되면서, 혈소판의 GPIb/IX 복합체와 내피밀층의 vWF가 결합하여 혈소판이 혈관의 아교질(collagen)에 부착한다. 혈관에 부착한 혈소판은 활성화되어서 ADP(adenosine diphosphate), 세로토닌(serotonin), 칼슘, vWF, 섬유소원(fibrinogen) 같은 물질을 분비한다. 분비된 ADP가 주변의 혈소판들과 결합하면 혈소판이 활성화되어 혈소판의 GPIIb/IIIa의 구조적 변화가 생겨 섬유소원(fibrinogen)을 매개로 혈소판응집(aggregation)이 일어나 혈소판마개가 형성된다²⁾.

3. 2차 지혈과정

혈액 응고인자의 활성화에 의해 섬유소가 형성되는 것으로 내인성 경로(intrinsic pathway)와 외인성 경로(extrinsic pathway)가 있다. 이러한 cascade system은 1964년에 처음으로 보고된 모델로 내인성 경로는 접촉인자(contact factor)에 의해 XII인자의 활성화가 이루어져서 순차적으로 XI인자, IX인자, VIII인자, X인자가 활성화되어 thrombin을 생성한다(Fig. 1). 외인성 경로는 혈관내 피하 세포막 단백질(subendothelial cell membrane protein)인 tissue factor (TF)와 VII인자가 결합하여 IX인자, X인자를 활성화한다. 내인성경로와 외인성경로를 통

하여 thrombin을 생성하여 thrombin이 섬유소원에 작용하여 섬유소 중합체(polymer)를 생성하고 여기에 XIII인자가 작용하여 단단한 섬유소를 형성하여 혈액응고가 일어난다. 진단검사에서 혈액응고와 관련되어 기본적으로 시행하고 있는 activated partial thromboplastin time (aPTT) 검사는 내인성경로의 이상 유무를 알아보는 검사이고, prothrombin time (PT) 검사는 외인성경로의 이상 유무를 확인하는 검사이다³⁾.

이 모델은 생체 외에서 일어나는 응고 과정을 잘 설명하여 주고 있다. 그러나 실질적으로 신체 내에서 검사 조건에 따라 일치하지 않는 부분이 있어 이 모델로 지혈과정을 완전하게 설명하기 어렵다. 예를 들어 내인성경로의 초기 단계 부분에 작용하는 prekallikrein, XIII인자가 결핍된 경우, aPTT 검사는 많이 연장된 결과를 보이지만 출혈경향은 없는 소견을 보인다. 또한 IX인자가 결핍된 중증 혈우병B(hemophilia B) 환자의 경우 심각한 출혈 양상을 보이게 되는데, Fig. 1의 모델에서 보면 외인성경로 단독으로도 X인자를 활성화 할 수 있어 출혈이 심하지 않을 수 있을 것이라 추정되는 것을 설명할 수 없게 된다.

최근 지혈과정에 대한 연구결과 내인성경로는 더 이상 인체 내에서 일어나는 지혈에 큰 역할을 하지 않는 것으로 밝혀지게 되었다. TF/VII인자 복합체는 외인성경로를 시작하는 단초가 될 때와 동시에 내인성경로에 있던 IX인자를 활성화시키게 된다. 또한 한가지 중대한 발견은 thrombin이 XI인자를 활성화한다는 것이다. XII인자와 prekallikrein은 역할이 없는 것으로 판명되었다⁴⁾.

이러한 사항들에 기초하여 최근 지혈과정에 대한 새로운 모델이 제시되었으며, 전체적으로 1) initiation, 2) amplification, 3) propagation 의 과정이 포함된다(Fig. 2).

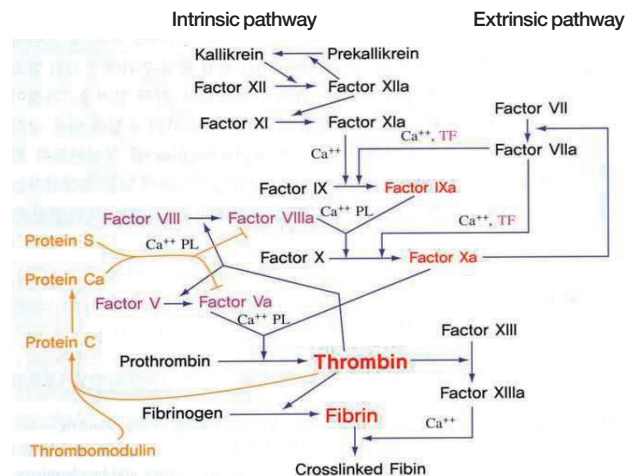


Fig. 1. The older cascade model of coagulation.

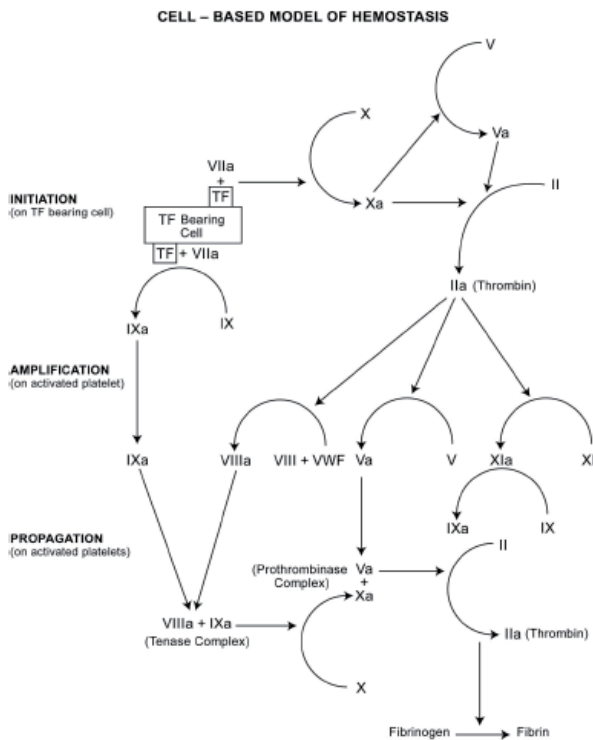


Fig. 2. A model of tissue factor-initiated cell-based hemostasis.

1) Initiation

혈관 내피세포에서 TF가 발현되면 혈액내의 VII인자와 급속히 결합하여 TF/VIIa 복합체가 생기고, 이것이 X인자와 IX인자를 활성화시킨다. Xa인자는 V인자를 활성화시킨다. V인자는 적은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, 이 thrombin이 다음 단계의 amplification에 중요한 역할을 담당하게 된다.

2) Amplification

TF를 발현한 세포에서 적은 양의 thrombin으로 인하여 혈소판이 활성화되고, 혈소판 부착이 더 많아지게 되며, V, VIII, XI 인자가 활성화되게 된다.

3) Propagation

VIIIa/IXa 복합체는 X인자를 활성화시키게 되고 Xa/Va 복합체는 많은 양의 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 변화시킨다. Fibrin stabilizing factor인 XIII인자가 작용하면 최종적으로 fibrin clot을 형성하게 된다.

4. 응고인자

응고인자는 I인자부터 XIII인자까지 12개가 있으며(VI인자는 없다), 1954년 국제혈액응고인자명명위원회(International Committee for the Nomenclature of Blood Clotting Factors)에서 로마숫자로 표시하기로 제안하였다. IX인자가 크리스마스 인자(Christmas factor), X인자가 Stuart-Prower 인자, XII인자가 Hageman인자라고 불리는 것은 처음 발견된 응고인자결핍 환자의 이름으로 현재는 잘 사용하지 않는다. 조직에 존재하는 트롬보플라스틴(thromboplastin, TF)을 제외한 모든 응고인자는 혈액 내에 있다. 대부분의 응고인자는 간에서 생성되어 혈장 내에 비활성 효소원(zymogen)으로 존재하며 순차적으로 활성화되어 세린 단백분해효소(serine protease)로서 다음 단계의 응고인자를 활성화시킨다. 활성화된 응고인자는 로마숫자 뒤에 a를 표시한다(예: Va인자, Xa인자). 일부 응고인자는 다른 응고인자의 보조인자(cofactor)로 작용을 한다(예: Va인자는 Xa인자의 보조인자, VIIIa인자는 IXa인자의 보조인자, TF는 VIIa인자의 보조인자). II인자, VII인자, IX인자, X인자가 카복실화하는데 비타민 K를 필요로 하며, 이러한 응고인자를 비타민 K 의존인자(vitamin K dependent factor)라고 한다. 비타민 K 부족, 와파린 복용, 간질환 등에 의해 글루탐산의 카복실화가 이루어지지 않은 비타민 K 의존인자들, 즉 PIVKA가 형성된다. PIVKA는 Ca²⁺과 결합하지 못하여 인지질막과 결합할 능력이 없어 혈액 응고에 관여하지 못한다.

5. 섬유소용해계

섬유소용해계(fibrinolytic system)는 혈전(thrombus)을 녹이고, 과도하게 혈전이 생기는 것을 억제하여 혈관의 개방성을 유지하는 역할을 한다. 섬유소용해계의 가장 중요한 인자는 plasminogen이며, 플라스미노겐활성인자(plasminogen activator, PA)에 의해 plasmin으로 변환되어 fibrin 덩이를 용해시켜 섬유소(원) 분해산물(fibrin/fibrinogen degradation product)을 만든다. plasmin은 fibrin 뿐 아니라 fibrinogen도 용해시킬 수 있으나 그 반응은 국소적이다. PA에는 t-PA와 u-PA 두 가지가 있는데 t-PA는 주로 순환혈액에서 섬유소용해에 관계하는 반면 u-PA는 수용체(u-PA receptor)에 결합하여 세포 결합 plasminogen의 활성을 증가시키는 역할을 한다⁵⁾.

6. 지혈 조절기전 및 자연항응고물질(regulation of coagulation and natural anticoagulants)

1) Tissue factor pathway inhibitor

외인성경로의 억제인자이다. Xa인자와 복합체를 형성하여 Xa인자 활성도를 억제하고, Xa인자/Tissuefactor pathway inhibitor(TFPI) 복합체는 세포막과의 작용으로 국소적 TFPI 농도를 증가시켜 세포막에 붙어 있는 VIIa인자/TF 복합체의 억제를 증가시킨다.

2) C단백

C단백은 thrombin-thrombomodulin 복합체에 의해 활성화된다. 활성 C단백은 S단백과 결합하여 Va인자와 VIIIa인자를 불활성화 한다. 또한 plasminogen activator에 의한 plasmin 활성화를 촉진시켜 섬유소용해 과정을 촉진시키는 작용도 있다. 활성 C단백은 C단백 억제인자에 의해 억제된다.

3) S단백

C단백의 보조인자이다. 다른 비타민 K 의존인자와 달리 세린 단백질분해효소의 작용을 하지 않는다. 혈장 내에서 자유형과 C4b-결합단백과 결합한 결합형으로 존재하며 C단백의 보조인자로 작용하는 것은 자유형이다.

4) Antithrombin III (Heparin cofactor I)

응고기전에 있어서 가장 중요한 생리적 억제 인자로서 전체 억제작용 기전의 70-80% 이상을 차지하고 있다. 실제 응고기전에서 주 억제작용의 표적은 thrombin이지만 그 외 Xa인자, IXa인자, XIIa인자, XIa인자 및 kallikrein 인자에도 작용하여 억제 작용을 한다.

AT III는 화학량론적으로 볼 때 thrombin과 1:1 비율로 thrombin 활동성 serine 부위에 결합하여 작용을 억제시키게 된다. 아주 경한 응고기전으로 형성된 소량의 thrombin 이나 다른 인자의 활성화는 AT III 작용으로 곧 제거억제 현상이 일어나 바람직하지 않은 응고나 혈전 형성을 예방할 수 있으나 큰 혈관손상이나 DIC가 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.

7. 신생아기 응고

출생시 신생아의 응고기능(coagulation)은 미숙하며 특히 미숙아에 있어서는 출혈증상 또는 이상 응고 현상으로 문제가 되는 경우가 있다. 만삭아인 경우에도 응고기능이 성숙하려면 적어도 생후 6개월 이후에 이루어진다⁶⁾. 여러 응고인자(procoagulants), 항 응고인자(anticoagulants) 및 섬유소용해에 관여하는 인자들은 임신 주기에 따라 양과 질에 차이가 있기 때문에 조산아인 경우는 물론이고 만삭아에 있어서도 감염 같은 병증세가 있을 경우에는 쉽게 출혈 또는 이상응고현상이 동반될 수 있다.

신생아기에 있어서 출혈 현상이 있을 때 다음 6가지 응혈기전 이상 중 한가지 원인에 의한 경우가 대부분이다⁷⁾.

1) 신생아기에 특징적으로 응혈기전의 일부가 약화되는데 이 부분의 결핍이 심한 경우(예: 비타민 K 의존인자가 관여하는 기전); 2) 어떤 질환이 진행되는 과정에서 일시적으로 응혈기전의 장애를 가져오는 경우(예: DIC); 3) 유전적 응혈기전 장애인 경우(예: 응고인자결핍증); 4) 혈소판 이상(양적 또는 질적)인 경우(예: 신생아 혈소판감소증, 선천성 혈소판기능 이상증); 5) 혈관 이상(선천성 또는 후천성)인 경우(예: Ehlers-Danlos 증후군); 6) 외상 또는 다른 요인이 합병된 경우(예: 분만 외상, 전해질 대사이상)이다.

신생아기에 특정 응고인자가 선천적이든 정상 신생아에서도 증가되어 있거나 감소되어 있는 경우가 있다⁸⁾. 이런 영향으로 출혈 경향이 생기거나 혈전 현상이 생길 수 있으며, 시기 적절하게 진단하는 것이 장기적 후유증을 최소화하는데 필수적이다. 이런 이유로 신생아기의 혈액응고에 관여되는 요소들의 정상 범

Table 1. Neonatal Versus Adult Hemostasis

Component	Neonatal vs. adult level
Primary hemostasis	↔ platelet count ↑ vWF
Coagulation factors	↓ fII, fVII, fIX, fX ↓ fXI, fXII ↓ to ↔ fV, fXIII ↔ fibrinogen ↑ fVIII, vWF
Anticoagulant factors	↓ TFPI, AT, PC, PS ↑ α2M
Fibrinolysis	↓ plasminogen ↔ to ↑ PAI

Abbreviations: vWF, von Willebrand factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; AT, antithrombin; PC, protein C; PS, protein S; α2M, alpha-2-macroglobulin, PAI, plasminogen activator inhibitor.

위를 알아야 한다(Table 1). 예를 들어 S단백의 신생아기 평균치는 성인의 35%에 해당된다. 그러나 free 혹은 활성 S단백은 성인의 2배이다. 성인에서는 S단백의 40%가 C4b결합 단백질로 존재하며 이 경우 항응고작용을 하지 단지 보체체계의 역할만 하게 된다. 신생아에서는 C4b결합 단백질이 매우 낮기 때문에 모든 S단백이 C단백 항응고 체계에 작용하게 된다. 결론적으로 신생아에서 항응고 작용은 충분히 활성화되어 있다고 보아야 하며 성인과 비교하여 조금 더 활성화되어 있다고 판단하여도 된다. 결과적으로 건강한 신생아에서는 출혈과 혈전 현상 발생이 드물다고 보아야 한다.

결론

이상과 같이 혈액응고 기전은 세포 근간 모델이 새로 제시되면서 혈소판과 응고인자 간의 상호작용을 조금 더 실제적으로 이해할 수 있게 되었다. 신생아기에는 혈액응고 및 용해에 관여하는 여러 요소들이 성인 수치보다 낮은 경우가 많은데 반면 혈소판 수나 fibrinogen은 성인 수치와 비슷하며, VIII인자와 vWF는 성인보다 높은 수치를 보이고 있다. 정상 신생아에서 응고기능이 성숙되려면 적어도 생후 6개월이 지나야 된다. 여러 응고인자, 항 응고인자 및 섬유소용해에 관여하는 인자들은 임신 주기에 따라 양과 질에 차이가 있기 때문에 조산아인 경우는 물론이고 만삭아에 있어서도 감염 같은 병증세가 있을 경우에는 쉽게 출혈 또는 이상응고현상이 생길 수 있으므로 주의를 요한다.

References

- 1) Handin RI. Bleeding and thrombosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw Hill, 2005:337-43.
- 2) Jenny NS, Mann KG. Coagulation cascade. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and hemorrhage. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1-21.
- 3) Robert HR, Monroe III DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1655-93.
- 4) Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. Retina 2009;29:1-7.
- 5) Lyu CJ. Coagulation in neonate: normal and abnormal. In: Kim KY, Lyu CJ, Oh SH, editors. Fetal and Neonatal Hemato-Oncology. 1st ed. Seoul: Medical Press, 1996:184-243.
- 6) Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. Semin Perinatol 2009;33:52-65.
- 7) Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: models and maturation. Paediatr Anaesth 2011;21:3-9.
- 8) Abshire TC. An approach to the diagnosis and treatment of bleeding disorders in infants. Int J Hematol 2002;76 Suppl 2:265-70.