

성인 환자의 혈소판 감소증과 혈액응고 이상: 어떻게 대처할 것인가?

아주대학교 의과대학 내과학교실

박 준 성

성인 혈소판 감소증 및 응고장애

성인에서의 혈소판 감소증은 위양성 혈소판 감소증, 생성 결핍, 파괴증가 그리고 비장 격리로 나뉜다.

1. 위양성 혈소판 감소증(pseudothrombocytopenia)

위양성 혈소판 감소증은 혈액검사시 사용되는 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)라는 킬레이트 제가 존재할 때에만 활성화되는 항혈소판 항체에 의한 혈소판 응집이 그 원인이다. 따라서 EDTA가 존재하지 않는 생체 내에서는 혈소판 응집이 일어나지 않아 정상이지만, EDTA가 첨가된 시험관에 혈액을 담으면 응집이 일어나 그 수가 감소된 것으로 오류가 발생한다.

검사 때마다 결과가 많은 차이를 보이거나, 무증상의 혈소판 감소증, 또는 혈액 바른 표본에서 응집이 관찰될 때, 혈소판이 백혈구 주변으로 모여든다면(platelet satellitism) 진단이 가능하며, heparin이나 citrate-containing test tube로 검사를 한다면 정상수치를 보이므로 확진이 가능하다. 정상이므로 치료는 필요없다.

2. 생성 결핍

- 1) 골수부전(범혈구 감소증): 재생불량성 빈혈, 항암치료, 독성물질
- 2) Vit. B12 혹은 엽산 결핍
- 3) 바이러스 감염
- 4) 약제: alcohol, estrogens, thiazides, chlorpropamide, interferon
- 5) Amegakaryocytic: MDS, autoimmune
- 6) Inherited: Fanconi's anemia, Bernard-Soulier syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome

3. 파괴 증가

1) Immune destruction

A. ITP (immune thrombocytopenia)

10세 미만의 소아에서는 바이러스 감염이 있었거나 예방접종을 한 후 발생하기 쉬우며 따라서 가을과 겨울에 매우 흔하며 환자의 75%는 6개월 내에 정상으로 회복한다. 하지만, 성인에서는 저절로 회복하는 확률이 5%에 불과하며 거의 모든 경우가 만성적 경과를 밟는다. SLE, antiphospholipid syndrome, Evans syndrome, lymphoma, helicobacter infection에 이어 발생하기도 하지만, 원인미상이 대부분이다. 여자가 20% 정도 더 호발하며, 12%에서는 출혈을 경험하지만 28%에서는 무증상이다. 1.6%의 환자에서 출혈 등의 합병증으로 사망한다(Br. J. Haematol.2003).

ITP 치료는 prednisone 1 mg/kg/day로 시작하며 대개는 치료 1주 내에 혈소판이 상승하기 시작한다. 반응이 있을 경우 약 4주 후부터 1주일내 20%씩 용량을 줄여간다. 스테로이드로 반응을 보이지 않는 환자에서는 비장적출을 고려하는데, 비장 적출전에 반드시 이소성 비장(accessory spleen)이 있는지 확인(heat-damaged RBC scan)하고, 만약 이소성 비장이 존재한다면 모두 제거해야 재발을 줄일 수 있다. 또한, 비장적출 2주 전에는 pneumococcal meningococcal vaccination을 해야 영구면역을 유지할 수 있다. 비장적출 후 패혈증으로 사망하는 확률은 1/1500이므로 스테로이드를 사용했음에도 불구하고 심각한 혈소판 감소증(20,000/uL 이하)을 보이거나, 의미 있는 출혈이 지속될 경우에 한하여 비장적출을 고려해야 한다.

최근에는 anti-CD20 antibody (rituximab)을 사용해서 비장적출에 반응하지 않는 ITP 환자에서 54%의 반응을 얻어내기도 하였으며(Br. J. Haematol.2004, Blood 2012), 골수 내에

서 혈소판 전구세포를 자극하는 romiplostim을 이용하여 약 40%의 반응을 보였다(Lancet 2008).

B. Drug-induced thrombocytopenia

약제에 의한 혈소판 감소는 크게 Quinine type과 Heparin type으로 나뉜다. Quinine type은 약제가 직접적으로 혈소판 표면에 붙게되고, 약제에 대한 항체가 붙으면 Fc portion이 노출되어 파괴된다. 혈소판 감소의 정도가 매우 심하고, 따라서 출혈도 심하다. 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome)으로 이행되는 경우가 가끔 있다. 반면 Heparin type은 Heparin-platelet factor 4 complex가 혈소판 표면에 형성되는데 이 complex에 항체가 붙음으로써 발생한다. 혈소판과 단구(monocyte)가 활성화되는데, 혈소판 감소는 그리 심하지 않고, 오히려 혈전이 생기는 경우가 흔하다.

치료를 받고 있는 환자의 19-25%에서 약제에 의한 혈소판 감소를 경험하는데(Ann Pharmacother.1995, Pharmacotherapy 2002), 이전에 약제를 썼던 기왕력이 있는 환자의 경우, 약을 시작하고 2-3일이 경과할무렵 혈소판 수치가 급격하게 감소하거나, 새롭게 약을 쓴 경우는 7일 정도 지날무렵 급격하게 감소한다. 약을 중지하면 1-10일 이내에 거의 회복한다. 즉, 투약을 중지하면 거의 모든 환자의 혈소판이 회복하지만, 위급할 경우 면역글로블린, 혈장교환, 혈소판 수혈 등이 유용하다. 스테로이드 치료는 효과가 거의 없다.

C. Allo-immune thrombocytopenia (AIT)

이는 태아의 혈소판 표면 항원이 산모의 순환기계로 들어가 면역체계를 활성화시키면서 생성된 항 혈소판 항체가 다시 태아의 혈액으로 들어가서 태아의 혈소판 파괴를 조장하는 것을 뜻하지만, 성인에서의 AIT는 수혈 후 발생하는 혈소판 감소를 의미한다.

대개 거의 모든 경우가 다산력의 여성에서 일어나며, 수혈 받고 5-7일이 경과할 무렵 급격히 혈소판 수치가 감소하면서 출혈이 시작된다. 면역글로블린이 도움되며, 적혈구 수혈을 진행할 때에도 가능하면 씻어서 수혈해야(washed RBCs) 혈소판이 섞여 들어가는 것을 방지할 수 있다.

2) Disseminated Intravascular Coagulation

DIC는 전신에 걸쳐 혈관 내에서 응고가 발생하는 현상으로 응고를 조장하는 요소(PAI-1, antiplasmin, tissue factor, clotting factors)와 항응고 요소(protein C/S, TFPI, fibrinolytic

system, AT-III)의 균형이 깨어지면서 발생한다. DIC가 시작되면 혈관 내에 fibrin이 많아지면서 작거나 중간크기의 혈관에서 혈전이 발생하게 되고, 혈전생성에 소모되어 혈소판 수치가 낮아지고 응고인자도 소모되어 결국 출혈과 다발성 장기손상으로 사망에 이르게 된다.

우선, tissue factor/factor VIIa에 의한 thrombin 형성이 extrinsic pathway를 통해 이루어진다. 그리고 이어서 정상적인 항응고작용을 해야하는 antithrombin III, protein C/S의 기능이 억제되고, TFPI (tissue factor pathway inhibitor)의 기능도 저하된다. 게다가 이미 형성된 fibrin을 녹여야 하는데, 이 또한 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)의 활성화로 방해 받게 된다. 뿐 아니라 IL-1, IL-6, TNF-alpha 등 염증을 조장하는 사이토카인들은 응고작용을 촉진한다.

DIC를 진단하는 단독술기는 없으며, 임상양상과 더불어 여러 가지 진단 술기를 엮어서 진단한다. 다양한 임상조건이 DIC와 깊은 관련을 보이는데, 종양(leukemia, metastatic cancer), 심혈관질환(post cardiac arrest, acute MI, prosthetic devices), 저체온/고체온, 호흡기계 질환(ARDS, pulmonary embolism), 산혈증, 저산소증, 결체조직질환, anaphylaxis 등이 DIC를 유발하는 흔한 원인이다. 그 외에도 세균 혹은 바이러스, 진균감염이나 용혈, 간질환 및 심각한 부인과 질환(amniotic fluid embolism, placental abruption, eclampsia, missed abortion) 등도 원인이 될 수 있다.

혈소판과 응고인자의 소모가 진행되어 10만 미만으로 떨어지는 혈소판 수치, PT/aPTT prolongation이 관찰되며, thrombosis와 thrombolysis가 반복되면서 FDP, D-dimer가 부산물로 검출된다. 역시 마찬가지로 thrombolysis에 소모된 AT-III, protein C 수치가 감소하고 인자 V, VIII, X, XIII 등이 눈에 띄게 감소한다. Fibrinogen은 DIC 초기에는 상승하지만 말기에는 감소하여 출혈의 위험을 높이는데, 초기 진단적 가치는 없다고 본다. DIC와 감별해야 할 질환들에는 liver failure, vitamin K deficiency, TTP, HELLP syndrome 등을 들 수 있겠다.

DIC의 특수치료는 없다. Thrombosis와 thrombolysis의 멈추지 않는 악순환의 고리를 끊어내는 것이 치료법인데, 보존적 치료가 우선되어야 한다. 신선한(응고인자가 풍부한) 혈장을 공급하고, 혈소판을 수혈하거나, 출혈이 없다면 헤파린 등의 항응고치료도 가능하다. FFP (Fresh Frozen Plasma)는 출혈이 있을때에 사용하며, 응고인자의 반감기가 수십분에서 수시간밖에 되지 않으므로 단순히 PT/aPTT 교정을 위한

예방치료로는 사용하지 않는다. 대개 10-15 ml/kg로 투여하여 지혈에 도움을 준다. 혈소판은 출혈이 있을 때에는 물론, 고위험군이라 판단되면 1 unit/10kg의 양으로 수혈한다. AT-III는 악순환고리를 끊어주는 매우 유용한 약제이며, 출혈의 유무와는 전혀 상관없이 투여하여야 한다. 125-150%를 유지하는 것이 가장 좋다. 헤파린의 투여는 신중해야 하며, 그 의미는 연구자마다 다르다. 악순환고리를 끊는다는 의미에서는 사용이 가능하겠으나 심각한 출혈이 있거나 특히 중추신경계 출혈이 있다면 절대 금기이다. Tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid 등은 아직 시험적인 단계로 임상에서 믿음을 가지고 사용하기는 어렵다.

3) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

Coombs' 음성인 혈관내 용혈반응으로서 혈소판 감소가 동반되는 질환이다. 40세 이하의 젊은나이에 호발하며 혈장교환을 신속히 하지 않으면 사망률 90%인 중병이다. 진단은 다음의 임상 5 징후로 가능하다. 1) 혈소판 감소, 2) 미세혈관 병증(fragmented RBCs), 3) 신기능 저하, 4) 발열, 5) 중추신경계 증상. 그러나 혈장교환을 얼마나 신속히 시작하는가가 환자의 생존과 직결되므로 의심이 되면 혈소판 감소와 미세혈관병증만 있다 하더라도 혈장교환을 시작해야 한다. ADAMTS13은 최근 각광받고 있는 진단 술기이지만 아직 표준화되지 않은 관계로 사용이 제한적이다. 혈장교환은 언제까지 이루어져야 하는가에 대한 국제적 합의는 이루어져 있지 않으나 AABB guideline에서는 혈소판 수치 15만 이상이 2-3일 유지하면 중지하라고 권하고 있으며, 우리나라 보험기준에서는 LDH (lactate dehydrogenase)가 정상화되고, 혈소판 10만 이상 유지되면 중지하도록 하고 있다. 혈소판 수혈은 가능하면 하지 않는 것이 원칙이나, 생명을 위협하는 출혈이 있다면 수혈하는 것이 옳으며, 아스피린이나 dipyridamole, ticlopidine 등으로 1년 정도 유지치료 할 수 있다. ADAMTS13에 대한 항체가 있는 환자라면 스테로이드가 도움 될 수 있으

며, 혈장교환으로도 구제되지 않을 경우를 대비하여 사용을 제한하는 것이 옳다. 비장적출이 시도되었던 적이 있으나 일반적이지는 않으며, Cytosan, vincristine, rituximab 등을 이용한 항암치료도 해볼 수 있다. 면역 글로블린도 쓸 수는 있으나 전액 환자부담으로 써야하는 부담이 있다.

임상적 접근

문진과 이학적 검사만으로도 80%에서 원인을 찾을 수 있다. 출혈이 한 곳인지 다발성인지, 저절로 발생한건지 충격 후에 발생한 것인지, 가족력은 없는지를 묻는 것이 중요하다. Primary hemostasis의 장애라면 갑자기 발생하며, 점상출혈과 같이 표면에 발생한다. 점막출혈도 흔하지만 심부출혈은 거의 없다. 여기에는 혈소판 감소와 vWF가 관여한다. 반면, secondary hemostasis의 장애라면 뒤늦게 나타나며, 출혈의 부위가 깊고(retroperitoneal hematoma, hemarthrosis) 점막출혈은 거의 일어나지 않는다. 이 경우는 혈우병, 응고장애 등이 해당하여 PT/aPTT, mixing test, fibrinogen, D-dimer, FDP 등의 검사가 유용하다.

혈소판 감소의 가장 흔한 원인이 EDTA에 의한 pseudothrombocytopenia이듯이 PT/aPTT prolongation으로 의뢰가 되는 경우 대부분은 검사상 오류이다. Anti-coagulation에 대한 antidote를 투여한 이후에 검사를 진행해야 하는데, 그 양이 극소량이며, 조금이라도 부족하면 PT/aPTT는 연장된다. 따라서 응고검사의 이상이 발견되면 더 정밀한 검사를 시행하기 전에 PT/aPTT recheck가 우선되어야 한다. 그래도 연장되어 있다면 정상혈액과 혼합하여 검사를 시행하여야 한다 (mixing test). 교정이 된다면 환자의 혈액에 응고인자가 단순히 부족한 것을 의미하고, 교정이 되지 않는다면 circulating antibody가 있음을 시사하므로 그에 관한 검사 즉, autoimmune marker를 측정해야 한다.