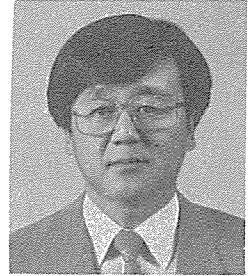


II. 출혈의 전신적 원인

경희대부속병원 혈액종양내과

부교수 조 경 삼



정상지혈기전은 혈관내에서는 혈액을 용액상태로 유지하여 순환시키고 혈관손상시에는 응고시켜 출혈을 정지시킨다. 이 기전은 혈관벽, 혈소판 및 다양한 혈장응고단백 상호간의 복잡한 작용에 의해 유지된다. 지혈기전의 장애는 손상후 지속적인 출혈 또는 일시 지혈후 재출혈 등의 현상을 유발한다.

혈관손상시 최초에 나타나는 지혈반응을 primary hemostasis라 하며 주로 혈관과 혈소판이 관여한다. 우선 혈관수축이 일어나고 손상으로 인해 노출된 내피세포하의 collagen에 혈소판이 유착된다. 유착된 혈소판은 물리적, 화학적 변형을 일으키며 응집되고 혈장응고인자 활성화에 촉진제가 되는 여러 물질을 제공한다. 혈관과 혈소판의 작용에 의한 일차적 지혈이 primary hemostasis이며 장애가 있을 때에는 bleeding time(BT)이 연장된다.

Secondary hemostasis는 혈소판응집후 혈액응고 인자가 단계적으로 활성화되어 용액상의 fibrinogen을 고형의 fibrin으로 변형시켜 혈소판응집체와 fibrin-platelet plug을 형성하는 것을 말한다.

지혈기전의 마지막 단계는 국소적인 지혈기전이 계속진행하여 전신적 또는 과도한 응고가 일어나는 것을 방지하는 fibrinolysis이며 이것은 손상, 폐쇄된 혈관을 재관통 및 치유시키는 기전이기도 하다.

전신적 원인에 의한 출혈성 질환은 지혈기전에 장애가 있는 질환들이며 한가지 장애가 아닌 복합적인 장애에 의한 경우가 많으나 여기에서는 혈관, 혈소판 및 응고인자장애로 나누어 설명하겠다.

I. 혈관성 자반증(Vascular Purpura)

혈관질환으로 출혈성 경향이 나타나는 것을 진단할 수 있는 검사로는 BT와 Rumpel-Leede tourniquet test가 있으나 이 검사들도 혈관질환에 특이한 것이 아니므로 일반적으로는 혈소판 또는 응고인자의 장애가 없다는 것을 확인함으로써 진단하는 경우가 많다.

가) 알레르기성 자반증(Allergic purpura)

주로 소아 남자에서 발생하며 하지 또는 둔부에 대칭적 점상출혈이 나타나고 관절통, 복통, 흑변 등이 동반되기도 한다. 예후는 일반적으로 양호하나 급성사구체신염이 동반되는 경우 신장질환의 정도에 따라 예후가 결정된다.

나) 이상담백혈증(Dysproteinemia)

Cryoglobulinemia, macroglobulinemia, primary hyperglobulinemic purpura, multiple myeloma, amyloidosis 등이 이 질환에 해당되며 혈관장애 외에도 골수부전, 간기능장애, 뇨독증 등의 병발로 응고장애가 동반되는 경우가 많다.

다) 단순성 자반증(Purpura simplex)

수태가능 연령의 여성에게 흔히 나타나며 대개는 경한 경과를 보이며 월경주기와 관련이 있는 경우가 많다. 특별한 치료가 필요한 경우는 없으나 아스피린 등 혈소판기능장애를 일으키는 약제의 사용을 금지시키는 것이 좋다.

라) Kaposi's hemorrhagic sarcoma

노년기에 드물게 나타나는 종양이나 현재는 면역억제제사용 또는 후천성면역 결핍증 환자의 증가로 청년기에도 발생되고 있다.

마). 약물에 의한 혈관성 자반증

Iodides, guinine, penicillins, chlorothiazide, sulfa drugs, coumarin 등에 의해 발생할 수 있으며 혈소판의 감소 또는 기능장애와는 관계없이 나타날 수 있으며 투약을 중단하면 호전된다.

바) 노인성 자반증

노년기에 collagen, elastin, 피하지방의 감소 또는 변형으로 발생하며 주로 손목에 나타나며 특별한 치료법은 없다.

사) 유전성 질환

혈관벽 또는 혈관주위 결합조직의 결함이 원인이며 여기에는 Ehlers-Danlos 증후군,

Pseudoxanthoma elasticum, Marfan씨 증후군, Osteogenesis imperfecta 등이 해당된다.

아) Cushing 증후군

대량의 steroid사용 또는 부신피질호르몬분비항진증인 Cushing 증후군에서는 혈관주위 결합조직의 Catabolism의 증가로 혈관성 자반증이 발생한다.

자) 괴혈병(Scurvy)

비타민 C의 결핍으로 collagen 합성장애가 발생하며 대부분의 환자에서 다른 비타민과 영양소의 결핍이 동반된다.

차) Autoerythrocyte and DNA sensitivity

자신의 적혈구 또는 DNA에 감작되어 발생하는 극히 드문 질환이며 사지에 동통을 동반하는 출현반이 나타난다.

II. 혈소판장애에 의한 출혈성 질환

가) 혈소판감소증

혈액 1 μ l당 10만개 이하를 혈소판감소증이라 한다. 혈소판이 4~6만인 경우에는 외상에 따른 출혈현상을 보이며 2만이하에는 자연출혈이 발생할 수 있다. 발열, 빈혈 또는 만성염증이 동반된 환자에서는 출혈경향이 증가된다.

혈소판감소증의 원인은 혈소판생산장애, 혈소판 수명감소 및 splenic sequestration으로 분류할 수 있다.

(1) 혈소판 생산장애

골수검사상 megakaryocyte의 수가 감소되거나 비정상적으로 발견되며 대부분 적혈구 또는 백혈구 장애가 동반된 소견을 보인다.

① 무형성 골수: 재생불량성 빈혈이 대표적인 예이며 반수에서는 발생원인을 찾을 수 없으나 chloramphenicol, phenylbutazone, gold

compounds, phenytoin, sulfonamide 등의 약품이 원인이 되기도 한다. 재생불량성 빈혈의 2~5%에서는 경한 빈혈과 백혈구감소에 심한 혈소판감소를 동반하기도 한다. 골수기능 저하를 유발하는 방사선치료 또는 항암제 투약으로 골수부전이 발생하기도 하며 일반적으로 투약 후 2~3주면 회복되나 busulfan, nitrosourea, mitomycin 등은 회복에 4~6주가 필요하다.

⑩ myelophthisia : 급성 백혈병, 악성 임파종, 악성 종양(유방, 폐, 위, 신장 및 전립선)의 암세포가 골수의 정상세포를 저하시키거나 정상세포 생산기능을 저하시켜 골수기능부전이 일어난다.

⑪ Dysmyelopoietic syndrome : Folate 또는 비타민 B₁₂의 심한 결핍에는 거대적아구성 빈혈에 백혈구 감소와 혈소판 감소가 동반된다. Dysmyelopoietic syndrome에서는 megakaryocyte의 수는 정상 또는 증가되어 있는 경우가 많으면 효율적인 혈소판 생산이 되지 않아 혈소판감소가 나타난다.

(2) 혈소판 수명감소

㉑ 면역학적 기전에 의한 혈소판 파괴

① 특발성 혈소판감소성 자반증(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) : 혈소판이 IgG자가항체에 의해 주로 비장에서 파괴되며 때로는 혈소판의 생산에도 장애가 있다. 급성과 만성으로 분류할 수 있으며 소아에서는 주로 급성형태가 많아서 상기도감염 등의 증상 후 급격히 발생하나 대부분은 특별한 치료없이 3~6개월내에 호전된다. 만성을 주로 가입연령의 여성에서 호발되며 서서히 진행하고 자연치유는 10~15%에서 나타나며 호전되는 경우에는 재발을 자주한다. 치료는 혈소판 수에 의해 결정하며 일차적으로 prednisolone을 사용하고 호전되지 않거나 대량의 prednisolone사용으로 부작용이 문제될 때는 비장적출술을 시행한다. 이외 danazole, 대량의 gamma globulin 정맥주 또는 면역억제제인 Vincristine cyclophosphamide 등이 사용되기도 한다.

② ITP와 유사한 면역학적 기전에 의한 질환 : ITP의 양상을 보이는 환자에서는 항상 환

자가 사용한 약제가 원인이 되었을 가능성을 염두에 두어야 한다. 항생제를 포함한 여러가지 약제가 원인이 될 수 있으나 가장 흔한 것으로는 guinidine/guinine, sulfonamide, heparin, gold compounds 등이 있다.

전신성 홍반성 낭창, Hodgkin's DISEASE, non-Hodgkin's lymphoma에 동반되어 또는 변경과중에 ITP와 유사한 증상이 나타난다. 기전은 면역학적인 것으로 추정되며 원인질환이 호전되면 없어지나 경우에 따라서는 steroid를 사용해야 된다.

최근 세계적으로 문제가 되는 후천성면역결핍증 환자와 이 질환의 발병과 관련이 깊은 동성연애자, 정맥주사 습관성 약물중독자, 혈우병환자 등에서도 ITP와 유사한 현상이 자주 발생된다.

수혈후 자반증(prothrombotic purpura)은 수혈후 5~10일에 심한 혈소판 감소를 보이는 질환이다. 여성에서 흔하며 과거력상 임신이나 수혈경험이 있는 경우가 많다.

㉒ 비면역학적 기전에 의한 혈소판 파괴증가
 패혈증, 산과질환(abruptio placenta, retained dead fetus), 기타의 감염증 등에 병발되는 범발성 현관내 응고는 혈소판과 혈액응고인자가 대량의 소모에 의해 감소된다. 대부분 원인질환의 치유로 호전된다. 경우에 따라 응고억제제인 heparin과 혈소판, 혈액응고인자들을 사용하여 치료한다.

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)는 기전은 확실히 규명되지 않았으나 미세혈관의 내피세포손상으로 혈전증이 발생하며 이때 소모된 혈소판으로 감소증이 나타난다. microangiopathic hemolytic anemia, 신부전증, 발열 및 중추신경계 증상 등이 동반된다.

이외 만성알콜중독자에서 알콜에 의한 혈소판감소증이 발생될 수 있으며 수술등으로 대량의 저장혈액 수혈시 출혈로 소실된 혈소판이 보충되지 않아 혈소판감소가 발생한다. 유전적인 질환으로 혈소판 감소를 일으키는 것으로는 Wiskott-Aldrich 증후군, Bernard-Soulier 증

후군 May-Hegglin anomaly 등이 있다.

(3) Splenic sequestration : 체내 혈소판은 순환혈액과 비장 두 장기에 분포되어 있으며 상호간에 쉽게 교환이 일어나며 정상인에서는 비장에 전체 혈소판의 1/3이 존재한다. 비장증대가 발생하면 혈액내의 혈소판이 감소한다. 국내에서 가장 흔한 원인은 만성 간질환에 의한 비장증대이다. 간질환에 의한 출혈성질환이 병발되어 있지 않는 한 출혈위험성은 심각하지 않다.

나. 혈소판 기능이상

선천적 혈소판 기능 이상이 드물게 보고되고 있으며 혈소판의 수와 형태는 대부분 정상으로 보인다. 자연출혈은 별로 없으나 수술 또는 치과적 처치시 지혈에 문제가 있을 수 있다. 가족력이 있는 경우 진단에 도움이 된다.

후천적 기능이상으로는 chronic myeloproliferative diseases, uremia, dysproteinemia, cardiopulmonary bypass 및 aspirin 등의 nonsteroidal antiinflammatory agents의 복용 등이 원인이 될 수 있다. 혈소판의 기능에 장애를 주는 약제는 복용만으로 심한 출혈성 경향이 생기는 일은 드물지만 기존의 혈소판장애가 있거나 다른 출혈성 질환이 있는 경우에는 사용을 제한해야 한다.

III. 혈액응고인자장애에 의한 출혈성 질환

가) 선천성 혈액응고인자 결핍

(1) 혈우병

혈우병은 X-유전자로 유전되어 극히 드문 경우를 제외하고는 남자에서만 발견된다. 혈우병 A는 응고인자 VIII의 결핍이며 혈우병 B는 응고인자 IX의 결핍이다. 국내에서는 혈우병 A가 가장 흔한 선천성 응고장애질환이며 30%에서는 가족력이 없다. 중증의 혈우병환자에서는 가벼운 충격으로도 관절내, 근육 또는 피부의 출혈이 야기된다. 지속적 출혈이 있거나 수

술 등에 의한 출혈을 예방하기 위해서는 응고인자를 혈관으로 보충해 주어야 한다. 치료양은 혈우병의 심한 정도 및 수술의 종류에 따라 결정한다.

(2) von Willebrand disease (VWD)

이 질환은 autosomal dominant로 유전되며 BT의 연장이 특징적으로 나타나며 primary hemostasis의 장애가 주 현상이지만 응고인자 VIII의 감소가 동반된다. 응고인자 VIII의 양은 10~40%를 유지하므로 혈우병에서와 같은 출혈양상을 보이는 경우는 드물다. 대부분 경한 출혈성 경향을 보이거나 환자에 따라 또 개개의 환자에서도 시기에 따라 출혈성 경향이 다양하게 나타날 수 있다. 진단의 어려움으로 국내에서는 많이 보고되어 있지는 않다.

(3) 기타 혈액응고인자 결핍증

개개의 혈액응고인자에 대해 선천성 결핍증이 보고되어 있으나 그 빈도는 극히 드물다. 대부분의 경우 경한 증상을 갖고 있다. 과거력상 출혈성 경향이 있고 prothrombin time, partial thromboplastin time에 이상이 있으며 원인 질환이 불분명할 때 항상 고려해 보아야 하며 특정 응고인자의 분석으로 확진해야 한다.

나) 후천성 혈액응고인자 결핍

(1) 비타민 K 결핍

비타민 K와 관련된 혈액응고인자는 II, VII, IX 및 X이 있다. 따라서 비타민 K의 결핍은 이들 응고인자의 결핍으로 인한 출혈성 경향을 초래한다. 경구용 항응고제 warfarin은 비타민 K의 작용을 저해하여 응고억제를 유발한다.

비타민 K 결핍의 원인으로는 가) 공급부족 : 정맥주사만으로는 영양공급, 광범위 항생제 투약, 나) 비타민 K 흡수장애 : 지방용해성인 비타민 K의 흡수장애를 일으키는 폐쇄성 황달, steatorrhea를 일으키는 위장관 질환, 다) warfarin 계열의 항응고제 복용 등이 있다.

(2) 간질환

비타민 K 관련 응고인자 외에 fibrinogen, prekallekrein, high-molecular-weight kininogen, 응고인자 V, XI, XII, XIII plasminogen, α_2 antiplasmin, antithrombin III 등이 간에서 생산된다. 따라서 간질환에서는 여러가지 응고인자의 결핍에 의한 출혈성 경향이 나타나며, 특히 portocarval shwnt를 실시했을 때는 더욱 심하게 나타난다. 중증의 간질환에서는 DIC와 유사함 임상양상이 나타날 수 있다.

(3) 혈액응고인자에 대한 inhibitor

체내에서 응고인자에 대한 자가항체가 생산되는 경우가 여기에 해당된다. 선천성 응고인자결핍증시 치료를 위해 반복 투여하는 경우 응고인자에 대한 자가항체가 생산될 수 있는데 혈우병 A에서는 15~20%에서 혈우병 B에서는 3~4%에서 발생한다. 응고인자의 결핍이 없는 경우에도 발생할 수 있는데 여기에는 출산후, 면역질환(전신성 홍반성 낭창, 류마치스관절염 등), 노년층등이 해당된다.

(4) 범발성 혈관내 응고(DIC)

혈소판 감소증에서 기술한 바와 같이 이 증후군은 여러가지 질환의 합병증으로 나타나는 현상으로 과다한 혈액응고의 활성화로 대량의 thrombin이 형성되어 전신적인 혈관내응고가 발생하여 혈소판, 응고인자 등의 소모가 극심

하여 결핍증이 나타나고 응고현상에 이어 fibrinolysis가 일어나 여기서 생산된 Fibrin/Fibrinogen degradation products(FDP)에 의해 응고장애가 더욱 조장된다. 또한 미세혈관내응고로 microangiopathic hemolytic anemia가 동반되며 말초혈액 도발검사에서 fragmented RBC가 발견된다.

(5) 기 타

전신적으로 plasmin의 생산이 증가되어 나타나는 primary fibrinolysis, cardiopulmonary bypass surgery, amyloidosis, nephrotic syndrome 등에서도 혈액응고인자의 감소로 인한 출혈성 경향이 발생할 수 있다.

IV. 결 론

이상과 같이 세가지 기전으로 분류하여 전신적 원인에 의한 출혈성 질환을 기술하였는데 한가지 기전만으로 발생하는 경우도 있으나 많은 예에서 복합된 기전 및 원인에 의한 출혈성 경향을 보일 수 있다. 출혈성 질환의 환자는 진료할 때 우선 먼저 확인 해야 될것은 과거력 또는 현병력상 출혈성 경향이 있느냐는 것이며 둘째로는 현재 나타나고 있는 증상이나 검사소견 등으로 어떤 기전과 원인에 의해 발생한 것이냐를 감별하는 것이고 셋째로는 원인에 따른 치료를 실시하는 것이다.

CHO'S DENTAL LAB

 崔錚煥 치과기공소

서울·종로구 승인동 1081
923-6671 · 923-2998