

반복자연유산 환자에서 발견된 응고인자 12 부족증 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 김인현 · 윤태기 · 이정노 · 차광열

A Case of Factor XII Deficiency Which was Found in Recurrent Spontaneous Abortion

Y.S. Nam, I.H. Kim, T.K. Yoon, C.N. Lee and K.Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

= Abstract =

Activated factor XII (FXIIc: Hageman factor) is a central component of the contact activation system of blood coagulation, fibrinolysis, and kinin formation. Although patients deficient in FXIIc (up to 50% of normal) do not show increased bleeding tendency, thrombotic complications were reported in 8% to 10% among these patients. The reduced generation of bradykinin resulting in diminished release of tissue plasminogen activator is proposed as a cause of thrombosis in factor XII (FXII)-deficient patients. Similarly, in patients with elevated levels of circulating antiphospholipid antibodies, hemostasis may be impaired resulting in excessive thrombophilia. Both vascular and placental thromboses because of antiphospholipid antibodies or FXIIc deficiency have been reported to be associated with recurrent fetal loss. We have experienced a case of factor XII deficiency in woman with recurrent spontaneous abortion. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Recurrent spontaneous abortion, Factor XII deficiency

서 론

응고인자 12 부족증은 임신중에 드물게 생기는 상염색체 열성질환이다. 이 질환을 가진 환자들 중에서 혈전색전증 (thromboembolism)의 빈도가 증가하며 태반조기박리가 보고되기도 한다. Fibrinogen의 유전적 이상은 기능적으로 결함이 있는 fibrinogen을 형성하는데 이것을 fibrinogen부전 (dysfibrinogenemia)라고 한다. 열성질환으로 생기는 가족성 fibrinogen저하증은 매우 드물게 발생한다. 이것은 이형 (heterozygous) 상염색체 우성질환이며 50%의 확률로 자식에게 이환된다. 전형적으로 thrombin응고성 단백질은 비임신시 80~110 mg/dL수준으로 유지되지만 임신시에는 40~50%

증가된다. 이런 이유로 인하여 후천적으로 fibrinogen저하가 생기며 태반조기박리가 일어난다. 어떤 보고에서는 이 질환에서 임신말기에 태반조기박리와 산후출혈이 증가한다고 하였다. 또 임신동안 fibrinogen을 매주 투여하여 성공적인 분만을 보고한 예도 있다. 최근들어 응고인자 12 부족증과 관련된 반복자연유산에 대한 보고가 발표되고 있다. 저자들은 반복자연유산 환자를 조사하던 중 응고인자 12 부족증을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

39세의 여성이 반복자연유산을 주소로 본원을 방문하였다. 두번의 임신을 경험하였지만 모두

임신 2개월경 자연유산이 되었다. 월경은 17세 때 시작되었고 주기는 규칙적이었으며 월경량은 보통이었고 약간의 생리통이 있었다. 과거력과 가족력상에는 특이한 점이 없었다. 신장 163 cm, 체중 62 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었으며 그외에는 특이사항이 없었다. 자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파소견상 자궁 크기는 정상이었고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: 19.6 pg/mL, FSH: 8.0 mIU/mL, LH: 2.0 mIU/mL, prolactin: 44.3 ng/mL, TSH: 3.98 μU/mL, T3: 136.9 ng/dL, T4: 10.0 μg/dL, FT4: 1.00 ng/dL, 특소플라즈마 면역글로브린G: 음성, 특소플라즈마 면역글로브린M: 음성, 공복시 혈당: 85 mg/dl, PT: 11.1 sec, PTT: 25.0 sec, 류마티스 인자: 음성, 매독검사: 음성, 홍반성낭창 세포: 음성, 보체3: 116.3 mg/dl, 보체4: 39.6 mg/dl, 항카디오리핀항체: 음성, 항포스파티딜세린 면역글로브린G 항체: 음성, 항포스파티딜이노시톨 면역글로브린G 항체: 음성, 항핵항체: 음성, 항타이로글로브린항체: 음성, 항마이크로솜항체: 양성, 응고인자 12: 39% (정상: 60~140%)였고 그외에는 특이사항이 없었다. 자궁나팔관조영술은 이상소견이 없었으며 핵형검사상 환자와 남편 모두 정상소견을 보였다.

응고인자 12 부족으로 인한 혈전기호증전우병 (thrombophilia)이 의심되었으나 아직 명확한 치료 방침이 확립되지 않았으므로 추적관찰중에 있다.

고 찰

고전적인 혈액응고 경로는 개개의 반응이 서로 연결되어 일어난다 (Davie and Ratnoff, 1964; MacFarlane, 1964). 혈액응고는 일련의 효소 혹은 응고인자가 활성화된 다음에 생긴다. 이 활성화는 외적 (extrinsic)경로, 내적 (intrinsic)경로라는 두 가지 주요한 경로를 통하여 일어난다. 혈액응고가 조직인자나 응고인자 12, 그리고 칼슘에 의하여 시작되면 외적경로가 활성화된다. 이 경로는 prothrombin time을 이용하여 측정할 수 있다. 또한 혈액응고가 인지질 존재하에 음성을 가진 표면과 접촉하여 생기면 내적경로가 활성화된다. 이것은 활성화된 partial thromboplastin time에 의

하여 측정된다. Thrombin time은 thrombin존재하에 fibrinogen이 fibrin으로 바뀌는 것을 측정한다. 혈액응고는 혈관, 혈소판, 그리고 혈액응고 경로의 상호작용으로 일어난다. 이런 응고체계하에서 응고인자 부족증을 진단하기 위하여 partial thromboplastin time, prothrombin time, 그리고 thrombin time 등 3가지 검사를 시행할 수 있다. 비정상적인 혈액응고 검사를 보일 때 응고인자 부족증과 혈중 항응고인자로 인한 이상을 구별해야 한다. 만약 응고인자 부족증이 의심되면 환자의 혈장과 정상혈장을 섞어서 부족증이 해소되고 응고검사가 정상이 되어야 한다. 만약 그렇지 않으면 혈중 항응고인자의 존재를 생각해 보아야 한다. 이런 종류의 검사를 혼합배양검사 (mixing incubation study)라고 한다.

섬유소용해 (fibrinolysis)는 fibrin이 혈액응고기 끝난 후 제거되는 기전이다. 섬유소용해는 plasminogen이 단백분해효소인 plasmin으로 전환되어 생기는 것이다. 섬유소용해 경로는 plasminogen plasmin, 그리고 그에 대한 활성물질, 방해물질로 구성되어 있다. 섬유소용해에 대해서는 혈액응고 경로와 마찬가지로 많이 알려져 있지만 대부분의 결과가 생체가 아닌 실험실에서 얻어진 결과이다.

Plasminogen은 혈액내에서 약 20.3 mg/dl의 농도로 존재한다. Plasminogen활성물질은 plasminogen을 plasmin으로 전환시키는 물질이다. Urokinase는 소변에서 추출된 plasminogen활성물질이다. streptokinase 역시 plasminogen을 활성화한다.

Plasminogen활성물질은 다른 신체장기에 여러 농도로 존재한다. 태반에서는 발견되지 않았지만 자궁벽과 난관에는 대량으로 존재하는 것으로 알려졌다 (Albrechtsen, 1957; Beller et al., 1962) Plasminogen활성물질은 모유, 누액, 타액, 정액 등에도 존재하며 배출관의 개통성을 유지하는 역할을 할지도 모른다.

Plasmin은 여러가지의 단백분해 활성을 가지고 있다. Plasmin은 호르몬, 보체, 그리고 fibrinogen fibrin과 같은 응고인자를 포함한 여러가지 물질에서 arginyl - lysine결합을 분해한다. Fibrinogen과 fibrin이 plasminogen을 흡수하여 fibrin응괴 (clot)가 형성되면 plasmin은 유리형과 fibrin흡수형으로 존재한다. 혈전이라는 작은 환경내에서 형성된 plasmin은 fibrin그물눈 (mesh)을 분해한다. 유리형

의 plasmin은 antiplasmin에 의하여 급속히 불활성화되어서 여기에 민감한 물질을 분해하지 못하게 된다. 유리형의 plasmin을 중화시키는 5가지 이상의 plasmin단백질이 알려져 있는데 그중에서 가장 중요한 것이 α -2-antiplasmin과 α -2-macroglobulin이다. 수많은 화학물질이 plasminogen이 plasmin으로 전환되는 것을 방해하여 섬유소용해를 억제하는 것으로 알려져 있다. 이것중 하나가 ϵ -aminocaproic acid (Amicar)이다 (Alkjaersig *et al.*, 1959).

섬유소용해를 측정하는 검사가 진성글로브린 용해시간 (euglobulin lysis time)이다. 진성글로브린은 혈장이 물에 희석될 때 침전되는 단백질이다. Plasminogen활성물질 (plasminogen activators), plasminogen, plasmin, 그리고 fibrinogen 모두가 진성글로브린이다. Antiplasmin과 antiplasmin activator도 물에 녹는다. 진성글로브린 활성물질은 재용해되어 fibrin응괴를 형성하기 위하여 thrombin이 첨가된다. Plasmin활성물질은 plasminogen을 plasmin으로 활성화한다. Plasmin이 fibrin응괴를 분해하는데 필요한 시간이 진성글로브린 용해시간이며 정상치는 2시간 이상이다. 검사결과가 이것보다 짧을 때는 섬유소용해 활성이 증가되었다고 판단한다.

응고인자 12는 분자량 80,000의 당단백 (glycoprotein)이며 혈액응고의 내적경로, 섬유소용해, 그리고 시험관내에서 kinin형성작용에 관여한다. 응고인자 12 부족증은 상염색체 열성으로 유전되며 2개의 비정상적인 대립형질 (allele)이 있을 때만 완전결손이 발생한다. 이러한 환자들은 출혈경향을 보이는 대신 혈전증을 나타낸다. 이런 이상을 초래하는 원인은 명확하게 밝혀지지 않았다 (Mannhalter *et al.*, 1987; Aznar, 1974).

혈중 항응고인자를 가진 전신성홍반성낭창 환자에서 반복자연유산이 보고되었다 (Nilson *et al.*, 1975). 항응고인자를 가진 환자는 출혈성 경향을 보이는 것이 아니라 혈전증을 보인다. 동맥, 정맥, 혹은 태반의 혈전이 반복자연유산을 일으키고 만성적인 태아의 산소결핍증과 태아손실을 초래한다.

Lupus anticoagulant의 경우와 같이 응고인자 12 부족증도 출혈을 일으키지 않는다. 반대로 혈전증에 대한 예가 보고되었다. 반복되는 정맥성혈전 환자 107명에 대한 연구에서 이형접합 (heterozygous) 응고인자 12 부족증이 많이 발견되어 이

것이 혈전기호증전우병 (thrombophilia)의 원인이 아닌가 추정되었다. 응고인자 12는 생체내에서 보체활성, kinin형성, 그리고 섬유소용해와 같은 여러 작용에 관련되어 있다 (Kaplan and Silverberg, 1987).

Kallikrein을 생성하고 중요한 섬유소용해 방해물질의 하나인 plasminogen활성물질 방해인자 1 (plasminogen activator inhibitor 1)을 방해함으로써 응고인자 12는 섬유소용해 활성의 두가지 경로 중 하나로 작용한다. 그리하여 lupus anticoagulant 처럼 응고인자 12 부족증은 섬유소용해 활성에 장애를 초래하여 지혈을 방해하고 혈전기호증전우병을 일으킨다.

이런 이상은 aPTT (activated partial thromboplastin time)를 측정하여 찾아낼 수 있다. 현재 응고인자 12 활성을 측정하려면 시험관 내에서 응고 검사를 해야 한다. 생체 내에서 응고인자 12가 혈액응고, 섬유소용해, 보체활성, 그리고 kinin생성과 같은 여러 반응에서 어떠한 역할을 하는지는 정확히 알려져 있지 않다.

섬유소용해저하증 (hypofibrinolysis)은 일반적으로 plasminogen활성물질의 분비가 저하되거나 plasminogen활성물질 방해인자 (plasminogen activator inhibitor)의 수치가 올라가면 발생한다. 섬유소용해저하증은 흔히 혈전증과 관련이 있다 (Nilsson *et al.*, 1985). 섬유소용해는 또한 영양막 (trophoblast) 침입시의 효소작용에도 관계한다 (Strickland *et al.*, 1976). 모체에서의 섬유소용해저하증은 후천적일 가능성이 있으며 영양막세포에서 plasminogen활성에 이상을 초래할지도 모른다. 섬유소용해의 장애는 원인불명의 초기 반복자연유산을 호소하는 여성들에게 흔한 소견이다.

혈액응고 혹은 섬유소용해에 이상이 있으면 자연유산과 관련이 있다는 사실은 이미 알려져 있다. 응고인자 12c가 감소된 경우 태반에 혈전증이 발생할 위험성이 높다고 보고되었고 이것으로 인하여 태아의 산소결핍증과 유산이 발생할 가능성이 있다고 추정된다 (Schved *et al.*, 1989).

응고인자 12c의 감소가 섬유소용해의 활성에 이상을 초래하는데는 2가지의 가설이 있다. 하나는 응고인자 12와 관련된 kallikrein에 관한 것인데 이것은 bradykinin을 분비하고 이것에 의하여 plasminogen활성물질의 분비가 자극된다 (Kaplan and Silverberg, 1987). 다른 하나는 감소된 응고인자 12c에 따른 감소된 kallikrein생성이 주요한 섬유

유소용해를 억제하는 plaminogen활성물질 방해인자 1의 감소를 억제한다는 것이다. 최근의 보고에서 반복유산을 보이는 20명의 여성중 13명에서 plaminogen활성물질 방해인자의 활성이 증가된 것으로 판명되었다 (Gris *et al.*, 1990). 그 중 8명에서 응고인자12c가 감소되고 6명에서 응고인자 12 항원이 감소되었다는 것은 활동성에 관여하는 응고인자 12 유전자의 돌연변이 혹은 응고인자 12의 생성을 방해하거나 분해를 촉진하는 돌연변이를 의미한다. 그렇지만 활성이 저하된 동형접합체 (homozygous) 응고인자 12 부족증을 가진 환자에서 임신중 응고인자 12가 현저히 증가되고 여성호르몬에 의한 조절이 보고되었다 (Schved *et al.*, 1988). 이것은 스테로이드 호르몬에 반응하는 응고인자 12 유전자의 돌연변이가 존재한다는 것을 의미한다.

결 론

저자들은 반복자연유산 환자에서 응고인자 12 부족증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

Albrechtsen OK: The fibrinolytic activity of human tissues. *Br J Haematol* 1957, 3, 284-291.

Alkjaersig M, Fletcher AP, Sherry S: ϵ -Aminocaproic acid: an inhibitor of plasminogen activator. *J Biol Chem* 1959, 234, 832-837.

Aznar J: Thromboembolic accidents in patients with congenital deficiency of factor XII. *Thromb Diath Haemorrh* 1974, 31, 525-529.

Beller FK, Herschlein HJ, Goessner W: The quantity of tissue activator of the fibrinolytic system of placental tissue. *Obstet Gynecol* 1962, 20, 117-119.

Davie EW, Ratnoff OD: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964, 145, 1310-1312.

Gris JC, Schved JF, Neveu S, et al: Impaired fibrinolytic capacity and early recurrent spontaneous abortion. *Br Med J* 1990, 300, 1500-1503.

Kaplan AP, Silverberg M: The coagulation - kinin pathway of human plasma. *Blood* 1987, 70, 1-15.

MacFarlane RG: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964, 202, 498-499.

Mannhalter C, Fisher M, Hopmeier P, et al: Factor XII activity and antigen concentration in patients suffering from recurrent thrombosis. *Fibrinolysis* 1987, 1, 259-263.

Nilson IM, Astedt B, Hedner U, et al: Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975, 197, 153-157.

Nilson IM, Ljunger H, Tengborn L: Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentrations of plasminogen activator or increased concentrations of plasminogen activator inhibitor. *Br Med J* 1985, 290, 1453-1456.

Schved JF, Gris JC, Neveu S, et al: Variations of factor XII during pregnancy in a woman with Hageman factor deficiency. *Thromb Haemost* 1988, 60, 526-527.

Schved JF, Gris JC, Neveu S, et al: Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1989, 52, 335-336.

Strickland S, Reich E, Scherman MI: Plasminogen activator in early embryogenesis: enzyme production by trophoblast and parietal endoderm. *Cell* 1976, 9, 231-240.