

미숙아 범발성 혈관내 응고증에서 Antithrombin III의 치료 효과*

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실
박 은 애

= Abstract =

The Effects of Antithrombin III on Disseminated Intravascular Coagulation(DIC) in Premature Infants

Eun Ae Park

Department of Pediatrics, College of Medicine, EWha Womans University

Objectives : Sepsis and its associated complication of disseminated intravascular coagulation (DIC) are considered to be a major cause of morbidity and mortality in the newborn infants. Antithrombin(AT) is a single chain glycoprotein in plasma and belongs to the family of the serpins. It is an important anticoagulant protein acting as a heparin cofactor. However, its effects and action in preterm infants are not clearly defined. The objective of this study was to determine whether AT III was effective in treatment of DIC in the premature infants.

Methods : We studied 52 preterm infants with clinical and laboratory diagnosis of DIC from November 1998 to October 1999. We examined the AT III, platelet, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(aPTT), fibrinogen, fibrinogen degradation product(FDP), and D-dimer before and after the treatment with AT III.

Results :

1) AT III concentrates were administered for a mean of 3.6 days. Plasma AT III concentrations were elevated significantly($p < 0.001$) in all cases to a mean level of 134.5%.

2) Hematologic data(PT, aPTT, Fibrinogen, FDP) was significantly improved in definitive DIC group after AT III treatment($p < 0.05$).

3) The incidence of complications of DIC patients were slightly higher in definitive DIC group than in suspected DIC group, but there was no statistically significant difference. And AT III concentrate were well tolerated in all patients.

Conclusions : This data suggested that AT III therapy was effective to improve the clinical and laboratory findings without significant side effects in the premature infants with DIC.

KEY WORDS : DIC(disseminated intravascular coagulation) · Antithrombin III · Premature.

*이 논문은 1998년도 임상 연구비 지원으로 연구를 수행하였음.

서 론

범발성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, 이하 DIC로 칭함)은 신생아에서 패혈증 같은 감염이나 여러 다른 기초질환이나 중독상태의 경과 중에 병발하여 나타나는 현상으로 소모성 응고 이상증, 2차성 섬유소 용해항진증, 저섬유소증 등으로 불려져 왔다¹⁾. DIC 발생시 혈관내피세포의 손상, 적혈구 또는 혈소판의 손상, 조직손상 등에 의해 혈액 응고계가 활성화되어 말초 혈관내에 혈전이 광범위하게 형성되고 침습된 장기는 기능장애를 일으키게 된다. 이로 인해 혈소판, fibronogen, 제Ⅱ인자, 제Ⅴ인자, 제Ⅷ인자 및 제ⅩⅢ인자 등 각종 혈액응고 인자의 감소가 일어나고, 형성된 섬유소를 청정시키기 위해 이차적으로 섬유소 용해계가 활성화되어 그 부산물로서 FDP(fibrin/fibrinogen degradation products)가 생성된다. FDP는 정상적인 응고작용을 방해할 뿐만 아니라 혈소판의 응집을 약화시키는 작용을 가지고 있다. 이와같은 DIC 환자에서 Antithrombin Ⅲ(이하 AT Ⅲ로 칭함)가 떨어짐은 이미 여러 연구보고를 통해 알려져 있다²⁾. AT Ⅲ는 간에서 합성되는 MW 약 59,000정도의 당단백질로, 432개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 활성화된 응고인자를 비 활성화시키는 가장 중요한 인자로, 항 thrombin 작용의 대부분(70%)을 차지한다. 또한 혈액 응고 과정 중 생성되어지는 serine 단백분해효소(proteinase)에 대한 가장 중요한 억제제로 알려져 있다³⁾. DIC 환자에서 AT Ⅲ의 사용은 혈액응고 조건을 호전시켜줄 뿐만 아니라 임상증상의 호전에도 큰 도움을 준다^{4,5)}. 소아에서의 DIC의 반 이상이 신생아에서 발생하며, 미숙아에서는 혈중 AT Ⅲ농도가 재태주렁에 따라 변동되고 상대적으로 낮은 농도를 유지하며 생리적으로도 섬유소 용해계의 기능이 완전히 못하며 항응고제도 충분치 못하고 세망내피계가 미숙하여 DIC가 잘 발생 할 수 있다⁶⁾. 특히 32주 이하이거나 1500gm 미만의 극소체중아(VLBW)의 경우, 패혈증 피사성 감염, 저산소증, 저체온증, 산혈증 등의 문제에 의해 DIC의 발생 빈도가 더욱 가중 될 수 있다.

이에 저자는 본원 중환 신생아실에서 DIC로 진단 받은 환아에서 그 원인과 임상양상을 분석하고, 혈중 AT Ⅲ 농도를 검사하여 치료에 적용시킴으로써 DIC에

서의 AT Ⅲ 치료 효과를 분석해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자의 선정

1998년 11월부터 1999년 10월까지 본원 중환 신생아실에 입원하여 DIC로 진단 받은 미숙아를 대상으로 하였다. DIC의 진단 기준은 피부자반, 정맥주사 또는 채혈부위의 출혈성 경향, 저혈압, 내출혈(뇌실내 출혈 또는 폐출혈)등의 임상증상과 혈액검사로 혈소판수, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(aPTT), fibrinogen, fibrin degradation product(FDP), D-dimer, AT Ⅲ 등을 시행했다. FDP 검사의 경우 20ug/mL이상을 강양성(++), 5~20ug/mL을 약양성(+), 5ug/mL이하를 음성(-, 0)으로 판독하였으며, D-dimer 검사의 경우도 1.0ug/mL이상을 강양성(++), 0.5~1.0ug/mL을 약양성(+), 0.5ug/mL이하를 음성(-, 0)으로 판독하였다. 대상 환자중 임상 증상이 있으며 AT-Ⅲ의 농도가 정상 농도의 70%이하이고 나머지 3가지 이상의 혈액 검사소견이 비정상인 경우를 DIC가 확실했던 경우(이하 definitive DIC로 칭함)로 진단하였으며, 임상 증상이 있고 AT-Ⅲ 농도는 비정상이나 혈액검사소견이 2가지 이하만 양성인 경우를 DIC가 의심되었던 경우(이하 suspected DIC로 칭함)로 나누었다.

2. 검체의 채취 및 AT Ⅲ 농도 검사

환아의 혈액을 3.8% sodium citrate가 들어 있는 용기에 채취 후 2500~3000 rpm에서 15~20분간 원심 분리하여 혈장 0.5ml를 분리하였다. AT Ⅲ농도의 검사는 TIA AT Ⅲ kit(II Dong, Japan)를 이용하여 면역 비탁법(immunoturbidity test)으로 검사하였다. 검사방법은 피검혈청에 AT Ⅲ와 항체 결합물을 탁도로 하여 340nm 및 700nm의 파장으로 피검혈청중의 AT Ⅲ를 정량 분석 하는 방법을 이용하였다.

3. DIC 환자의 치료 및 효과 판정

DIC로 진단된 환아에게 AT Ⅲ 250 IU를 매 8시간마다 정맥 주사하고 투여 후 72시간 뒤 혈액 응고 검사를 시행하였다. 치료효과는 임상증상의 호전, 치료 전 후의 혈액 응고 검사소견의 변화 및 AT Ⅲ농도의 변화 등으로 분석하였다. 또한 대상군에서 AT Ⅲ 투여에 따른 부

작용 및 DIC 치료 기간동안의 폐출혈(pulmonary hemorrhage), 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage), 뇌연화증(periventricular leukomalacia), 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis), 사망 등의 합병증에 대해서도 비교 분석하였다.

4. 통계처리

AT III 투여 전후의 각종 검사 및 치료 기간에 대하여 Student *t*-test와 Chi-square test를 사용하여 검정하였으며 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

DIC가 있었던 환자는 모두 52명이었으며, 이 중 34명은 definitive DIC 군이었고 18명은 suspected DIC 군이었다. 이 두 군간에 재태주령, 체중, 성별, 분만 형태, AT III의 치료 기간 등에는 차이가 없었다(Table 1). 또한 두 군에서의 원인적 질환으로 조기양막파수, 폐혈증, 유리질막증, 일과성 빈호흡, 태변흡입증후군,

Table 1. Patients characteristics of study groups

	Definitive DIC (n=34)	Suspected DIC (n=18)	p-value
Gestational age (weeks)	35.4±4.24	36.3±3.69	0.116
Body weight(Kg)	2.2±0.87	2.5±0.73	0.247
Sex(male/female)	16/18	6/12	0.341
Type of delivery (NSVD/C-S)	10/24	7/11	0.488
Duration of AT-III Tx(days)	3.6±0.71	3.7±0.58	0.373

Table 4. Changes of coagulation laboratory profiles before and after AT-III treatment

		Definitive DIC(n=34)			Suspected DIC(n=18)		
PT(sec)	pre	20.0±	5.33] p=0.003	17.0±	2.91] p=0.090
	post	17.4±	4.21		15.8±	2.02	
aPTT(sec)	pre	63.7±	19.56] p=0.012	49.8±	10.41] p=0.312
	post	54.5±	15.02		46.4±	11.82	
Fibrinogen(mg/mL)	pre	152±	83.6] p=0.000	205±	45.4] p=0.013
	post	217±	79.8		260±	72.5	
FDP	pre	1.8±	0.45] p=0.033	0.6±	0.89] p=0.374
	post	0.6±	0.89		0.8±	1.10	
D-dimer	pre	1.7±	0.52] p=0.102	0.8±	0.84] p=1.000
	post	1.0±	0.89		0.8±	1.10	

주산기 가사 등을 비교 시 definitive DIC 군에서 발생 빈도가 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. AT III 치료 전후의 혈액 응고 검사지 변화

DIC가 있었던 두 군 모두에서 치료 전후의 혈소판 치는 큰 차이를 보이지 않았으며(Table 3), 각종 혈액 응고 검사 결과 definitive DIC 군에서의 치료 전후의 D-dimer 검사를 제외한 PT, aPTT, Fibrinogen, FDP 검사에서 모두 의미 있게 호전 되는데 비해, suspected DIC 군에서는 Fibrinogen만이 호전되었다($p < 0.05$) (Table 4). 치료 전 후의 AT III 농도 변화는 두 군간에

Table 2. Underlying diseases of study groups

	Definitive DIC (n=34)(%)	Suspected DIC (n=18)(%)	p-value
SPRM*	7(20.6)	1(5.6)	0.153
Sepsis	6(17.6)	1(5.6)	0.224
HMD†	7(20.6)	5(27.8)	0.558
TTN‡	2(5.9)	1(5.6)	0.962
MAS§	1(2.9)	1(5.6)	0.641
Asphyxia	11(32.4)	6(33.3)	0.943

*SPRM : Spontaneous premature rupture of membrane

†HMD : Hyaline membrane disease

‡TTN : Transient tachypnea of newborn

§MAS : Meconium aspiration syndrome

Table 3. Changes of platelet count before and after AT-III treatment

	Definitive DIC (n=34)	Suspected DIC (n=18)	p-value
Platelet ($\times 10^3/mm^3$)			
Pre. Tx.	172±96.2	178±60.3	0.780
Post Tx.	185±133	211±74.9	0.384
p-value	0.435	0.197	

Table 5. Changes of AT-III concentration before and after AT-III treatment

AT-III (%)	Definitive DIC (n=34)	Suspected DIC (n=18)	p-value
pre	45.2±15.53	36.2± 8.07	0.294
post	134.5± 9.11	144 ±46.86	0.761
p-value	0.001	0.073	

Table 6. Complications of DIC during treatment

	Definitive DIC (n=34)(%)	Suspected DIC (n=18)(%)	p-value
Death	3(8.8)	0(0.0)	0.194
Intraventricular hemorrhage	19(55.9)	7(38.9)	0.244
Periventricular leukomalacia	1(2.9)	1(5.6)	0.641
Necrotizing enterocolitis	3(8.8)	1(5.6)	0.674
Pulmonary hemorrhage	1(2.9)	1(5.6)	0.641

농도의 차이는 없으나 definitive DIC 군에서는 치료 후 AT III 농도가 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게 증가된 것으로 나타났다. 그러나 suspected DIC 군에서는 치료 후 개인간 편차가 너무 커서 통계적 유의성이 없었다(Table 5).

3. 치료 기간중의 합병증

DIC 치료 기간 중 뇌실내 출혈, 뇌연화증, 피사성 장염, 폐출혈 등의 발생 빈도는 두 군간에 차이가 없었으며, 사망률은 definitive DIC 군에서 3명(8.8%)로 높았다. 그러나 AT III 사용에 따른 부작용은 한례도 없었다(Table 6).

고 찰

DIC는 환자마다 원인과 임상양상이 다양하며 치료는 개별적 환자의 상황에 맞추어 진행되어야 하지만 신생아의 경우는 패혈증 및 감염에 의한 경우가 많고 동반된 기초 질환이 있는 경우가 많아 치료가 어렵다. 이제까지 신생아에서의 DIC 치료는 냉동 혈장 성분의 투여, 비타민 K의 투여, heparin 등의 치료가 주였으나, 최근 들어 단백 분해효소 억제제인 gabexate mesilate(Foy[®])⁷⁸⁾와 AT III⁴⁵⁾가 치료에 대두되고 있다. AT

III는 간에서 합성되는 분자량 약 59,000정도의 당단백질로 432개의 아미노산으로 구성되어있으며, 활성화된 응고 인자를 비활성화시키는 가장 중요한 인자로서⁹⁾ 1939년 Brinkhous 등¹⁰⁾에 의해 처음으로 알려졌다. 작용기전은 AT III의 arginine기가 serine protease의 active site에 존재하는 serine기와 ester결합으로 복합체를 형성한다. 즉 AT III는 serine protease inhibitor로써 약 70%는 항트롬빈 작용이 있고, 그 외에는 제 IXa 인자, 제 Xa 인자, 제 XIa 인자, 제 XIIa 인자 및 kallikrein 등 대부분의 혈액응고인자와도 1:1로 결합하여 항응고, 항혈전 효과를 나타내며 헤파린이 존재하면 반응이 가속화 된다¹¹⁾¹²⁾. 신생아에 있어서 AT III는 재태주령에 따라 증가하는데 정상 만삭아에서는 성인치의 약 50%로 이는 헤파린의 혈중 농도 저하 및 반감기 단축과 관련이 있다고 하지만¹³⁾, 대부분의 응고인자들과 균형을 이루고 있고 생후 약 90일에 성인치에 도달한다고 알려져 있다⁶⁾¹³⁾. 이와 같은 이유에서 미숙아에서는 정상 신생아나 성인보다도 DIC가 초래되는 경우 출혈 및 혈전 현상이 보다 현저하게 나타날 수 있고, 이러한 점을 고려한다면 DIC의 치료시 AT III의 혈중 농도 증가가 무엇보다 선행되어야 할 치료일 것이다. 이에 최근 신생아에서 DIC 치료에 AT III 사용의 몇몇 예가 보고되고 있으나 아직 보편화되어 있지 않은 실정이다. 저자가 본 연구를 통해 얻은 결과에 따르면 미숙아에서 DIC를 초래한 이유로는 주산기 가사, 조기 양막파수, 유리질막증, 및 패혈증이 가장 큰 요인이 되었으며, 대상 환아에서 DIC 치료 전후의 혈액 응고 검사의 변화는 3가지 이상의 검사 결과가 양성이고 AT III 농도가 비정상적이었던 DIC가 확실했던 군에서는 D-dimer 검사를 제외한 모든 검사에서 치료 후 유의한 증가를 보여 fibrinogen 검사 하나만 증가를 보였던 DIC 의심군보다 AT III의 치료가 효과적이었다. 더욱이 DIC가 의심되었으나 혈액 응고 검사가 2가지 이하만 양성이었던 경우는 AT III가 초기에 낮았다가 치료 후 평균 144%까지 증가하였다 하더라도 치료 후 AT III의 상승이 환자간 차이가 커서 통계적으로 유의한 치료 효과를 얻을 수 없었다. 따라서 고가의 약물인 AT III의 사용에 있어서 확실한 DIC의 경우로 제한하는 것이 보다 효율적이라는 결론을 얻었다. 앞으로 보다 많은 환자에서의 AT III 치료 효과의 분석과 특히 32주 미만, 1500미만의 극소 체중아에서의 치료 효과에 대한

연구를 통해 극소 체중 미숙아의 생존률 향상에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

연구목적 :

신생아 치료중에 흔히 패혈증과 같은 감염이나 다른 기초질환의 경과 중 병발하는 범발성 혈관내 응고증은 광범위한 혈관 내 혈전의 형성 및 혈액 응고 부전, 각종 장기 기능의 장애를 초래하는 위험한 질환이다. 더욱이 미숙아의 경우 활성화된 혈액응고 인자를 비 활성화시키는 과정에 중요한 역할을 하는 AT Ⅲ의 농도가 낮아 더욱 심각한 문제가 된다. 이에 저자는 DIC로 진단된 미숙아에서 그 원인과 임상양상을 분석하고, 혈중 AT Ⅲ 농도를 검사하고 치료에 적용시킴으로써 DIC에서의 AT Ⅲ 치료 효과를 분석해 보고자 한다.

방 법 :

1988년 11월부터 1999년 10월까지 본원 중환 신생아실에 입원하여 DIC로 진단 받은 미숙아를 대상으로 AT Ⅲ 치료 전후의 임상 증상 및 혈액 검사 소견의 호전 여부를 분석하였다.

결 과 :

1) AT Ⅲ 치료 기간은 평균 3.6일 이었으며 치료 후 혈중 AT Ⅲ의 농도가 평균 134.5%까지 의미있게 상승하였다($p < 0.001$).

2) 혈액 응고 검사 중 PT, aPTT, Fibrinogen, FDP 검사 결과가 특히, DIC가 분명하였던 군에서의 호전이 통계적으로 의미있었다($p < 0.05$).

3) DIC 치료 기간 중 발생한 합병증은 DIC가 분명하였던 군에서 조금 많았으나 통계적 차이는 없었으며 AT Ⅲ 사용에 따른 부작용은 한례도 없었다.

결 론 :

미숙아에서의 DIC 치료에 AT Ⅲ를 사용함으로써 임상증상 뿐만아니라 혈액 응고 검사 소견에 있어서도 현저한 증가를 보였으며 AT Ⅲ 사용에 따른 부작용은 없어 안전하게 치료에 사용 할 수 있었다.

References

1) Marder VJ, Feinstein DI, Francis CW, Colman

RW : *Consumption thrombohemorrhagic disorders*. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia : JB Lippincott Co. 1994 : 1023-63

- 2) Bick RL, Bick MD, Fekete FL : *Antithrombin Ⅲ patterns in disseminated intravascular coagulation*. *Am J Clin Pathol* 1980 ; 73 : 577-583
- 3) Menache D, Grossman BJ, Jackson CM : *Anti-thrombin Ⅲ : physiology, deficiency and replacement therapy*. *Transfusion* 1992 ; 32 : 580-88
- 4) Hanada T, Abe T, Takita H : *Anti-thrombin Ⅲ concentrates for treatment of disseminated intravascular coagulation in children*. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985 ; 7 : 3-8
- 5) Schipper HG, Jenkins CSP, Kahle LH, Ten Cate JW : *Antithrombin Ⅲ transfusion in disseminated intravascular coagulation*. *Lancet* 1978 ; 1 : 854-856
- 6) Peters M, Breederveld C, Kahle LH, ten Cate JW : *Rapid microanalysis of coagulation parameters by automated chromogenic substrate methods application in neonatal patients*. *Thromb Res* 1982 ; 28 : 773-81
- 7) Umeki S, Adachi M, Watanabe M : *Gabexate as a therapy for disseminated intravascular coagulation*. *Arch Intern Med* 1988 ; 22 : 37-42
- 8) 장형심 · 최봉근 · 박정숙 · 이영호 · 최안홍 : 신생아 파종성 혈관내 응고병증에 대한 gabexate mesilate 치료 효과. 대한소아혈액종양학회지 1994 ; 1 : 107-16
- 9) Pratt CE, Church FC : *Antithrombin Ⅲ : structure and function*. *Semin Hematol* 1991 ; 28 : 3-9
- 10) Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED : *The inhibition of blood clotting : An unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent conversion of prothrombin into thrombin*. *Am J Physiol* 1939 ; 125 : 683-687
- 11) Menache D : *Antithrombin Ⅲ : Introduction*. *Semin in Hematol* 1991 ; 28 : 1-2
- 12) Baure KA, Rosenberg RD : *Role of anti-thrombin Ⅲ as a regulation of in vivo coagulation*. *Semin Hematol* 1991 ; 28 : 10-18
- 13) McDonald MM, Jacobson LJ, Hay WW Jr, Hathaway WE : *Heparin clearance in the newborn*. *Pediatr Res* 1981 ; 15 : 1015-18