

Review article

doi: 10.5385/jksn.2011.18.1.6

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

신생아 혈액 응고질환: 출혈 경향을 보이는 신생아에 대한 진단적 접근

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

김천수

Neonatal Coagulation Disorder: Diagnostic Approaches for Bleeding Neonates

Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

All newborn infants with clinically significant bleeding should be evaluated for a hemostatic deficit. Medical history should include the following data: familial bleeding disorders, maternal illness and medication, age of bleeding onset, and prophylactic administration of vitamin K. The first essential step for evaluating bleeding neonates is determining whether the baby is sick or well. The physician should also evaluate the extent of the bleeding, features of bleeding lesions, and other abnormal findings from the physical examination. Skeletal anomalies may provide diagnostic clues. Depending on the clinical features and results of screening tests, other tests including coagulation factors may be useful for determining the diagnosis. All laboratory results must be considered in the context of age-related reference values. The platelet function analyzer provides a promising alternative to bleeding time. Fibrin degradation products and D-dimers are used for screening and specially testing fibrinolytic activity, respectively. The Apt test may help to rule out factors derived from maternal blood. Radiologic imaging studies are important because asymptomatic intracranial hemorrhages are common in neonates.

Key Words: Bleeding, Hemostatic, Diagnosis, Neonates

서론

신생아는 지혈기전과 관련된 혈관계 및 혈소판, 응고인자 등 일련의 시스템이 발달과정인 상태로 성인에 비해 일부 혈액 응고인자가 결핍되어 있고, 혈관의 손상에 대한 혈소판 부착이나 유리작용이 감소되어 있어서 생리적으로 출혈 경향을 가진다^{1, 2)}. 또한 산모 인자와 유전적 소인 외에 분만 손상이나 감염, 주산기 가사 등의 질환과 연관되어 생후 초기부터 다양한 출혈질환이 발생할 수 있다.

신생아기 출혈질환의 원인은 매우 다양하며 대부분 후천적으로 발생하나 약 50-60%의 유전 응고질환이 생후 2주 내에

발현한다고 알려져 있다³⁾. 출혈질환을 가진 신생아에 대한 진단적 접근의 첫 단계는 일견 아기가 건강해 보이는지, 활동력 저하나 수유 장애 등이 동반된 아픈 아기인지 평가하는 것이다⁴⁻⁶⁾. 출혈의 부위나 정도, 피부 병변의 특징, 외상의 동반, 산모 및 주산기 병력 등을 조사하는 것이 기저질환의 조기진단에 도움이 된다⁷⁾. 병력 청취와 진찰을 통해 가능성 있는 질환을 추정하였다면 진단을 위해 검사실 검사가 필요하다. 지혈과 관련된 응고인자는 태반을 통과하지 못하며 태생 10주 경부터 생성하기 시작하여 대부분 인자가 생후 1-5세경에 성인 정상범위의 하한치 수준에 도달하게 된다^{8,9)}. 따라서 검사 결과는 환자의 재태연령에 맞추어서 참고치를 고려해야 한다(Table 1).

Received: 9 May 2011, Accepted: 23 May 2011

Correspondence to Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7526, Fax: +82-53-250-7783, E-mail: cskim@dsmc.or.kr

Table 1. Reference Values for Coagulation Tests in Healthy Infants and Children*

Test	28-31 wk GA	30-36 wk GA	Full term	1-5 yr	6-10 yr	11-18 yr	Adult
Screening tests							
PT (sec)	15.4 (14.6-16.9)	13.0 (10.6-16.2)	13.0 (10.1-15.9)	11 (10.6-11.4)	11 (10.1-12.0)	11.2 (10.2-12.0)	12 (11.0-14.0)
aPTT (sec)	108 (80-168)	53.6 (27.5-79.4) ^{††}	42.9 (31.3-54.3) [†]	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
BT (min)				6 (2.5-10)	7 (2.5-13)	5 (3-8)	4 (1-7)
Coagulation factors							
Fibrinogen	256 (160-550)	243 (150-373) ^{††}	283 (167-399)	276 (170-405)	279 (157-400)	300 (154-448)	278 (156-40)
II	31 (19-54)	45 (20-77) [†]	48 (26-70) [†]	94 (71-116)	88 (67-107)	83 (61-104)	108 (70-146)
V	65 (43-80)	88 (41-144) [†]	72 (34-108) [†]	103 (79-127)	90 (63-116)	77 (55-99)	106 (62-150)
VII	37 (24-76)	67 (21-113) [†]	66 (28-104) [†]	82 (55-116)	86 (52-120)	83 (58-115)	105 (67-143)
VIII	79 (37-126)	111 (5-213)	100 (50-178)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
VWF	141 (83-223)	136 (78-210)	153 (50-287)	82 (60-120)	95 (44-144)	100 (46-153)	92 (50-158)
IX	18 (17-20)	35 (19-65) ^{††}	53 (15-91) [†]	73 (47-104)	75 (63-89)	82 (59-122)	109 (55-163)
X	36 (25-64)	41 (11-71) [†]	40 (12-68) [†]	88 (58-116)	75 (55-101)	79 (50-117)	106 (70-152)
XI	23 (11-33)	30 (8-52) ^{††}	38 (40-66) [†]	30 (8-52)	38 (10-66)	74 (50-97)	97 (56-150)
XII	25 (5-35)	38 (10-66) ^{††}	53 (13-93) [†]	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137)	108 (52-164)
PK	26 (15-32)	33 (9-89) [†]	37 (18-69) [†]	95 (65-130)	99 (66-131)	99 (53-145)	112 (62-162)
HMWK	32 (19-52)	49 (9-89) [†]	54 (6-102) [†]	98 (64-132)	93 (60-130)	91 (63-119)	92 (50-136)
XIIIa	70 (32-108) [†]	79 (27-131) [†]	108 (72-143)	109 (65-151)	99 (57-140)	105 (55-155)	
XIIIb	81 (35-127) [†]	76 (30-122) [†]	113 (69-156)	116 (77-154)	102 (60-143)	98 (57-137)	
Anticoagulation factors							
AT-III	28 (20-38)	38 (14-62) ^{††}	63 (39-87) [†]	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)
Protein C	28 (12-44) ^{††}	35 (17-53) [†]	66 (40-92)	69 (45-93)	83 (55-111)	96 (64-128)	
Protein S							
Total	26 (14-38) ^{††}	36 (12-60) [†]	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (61-113)	
Free				45 (21-69)	42 (22-62)	38 (26-55)	45 (27-61)
Fibrinolytic factors							
Plasminogen	170 (112-248)	195 (125-265)	98 (78-118)	92 (75-108)	86 (68-103)	99 (77-122)	
TPA	8.5 (3.0-16.7)	9.6 (5.0-18.9)	2.2 (1.0-4.5)	2.4 (1.0-5.0)	2.2 (1.0-4.0)	1.0 (0.7-1.4)	
α_2 AP	78 (40-116)	85 (55-115)	105 (93-117)	99 (89-110)	98 (78-118)	102 (68-136)	
PAI-1	5.4 (0.0-12.2) [†]	6.4 (2.0-15.1)	5.4 (1.0-10.0)	6.8 (2.0-12.0)	6.1 (2.0-10.0)	3.6 (0.0-11.0)	

*All factors except fibrinogen and TPA are expressed as units/mL (fibrinogen in mg/mL and TPA in ng/mL), where pooled normal plasma contains 1 U/mL.

[†]Values in neonates are significantly different from those of adults.

^{††}Values in preterm infants are significantly different from those of full-term infants.

Abbreviations: GA, gestational age; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; BT, bleeding time; VWF, von Willebrand factor; PK, prekallikrein; HMWK, high molecular weight kininogen; AT-III, antithrombin III; TPA, tissue type plasminogen activator; α_2 AP, α_2 antiplasmin; PAI-1, plasminogen activator inhibitors-1.

Data from Andrew et al.^{8,9}.

상세한 병력 청취와 진찰을 한 후 적절한 검사를 병행하는 것이 신생아기 출혈질환의 정확한 진단에 필수적이다.

병력 청취

1. 가족력

상염색체 열성 유전되는 혈우병 A와 B는 각각 응고인자 VIII과 IX의 결핍으로 남자 아기에서 발생한다. 응고인자 XI의 결핍인

혈우병 C와 무섬유소원혈증, V, VII, IX, VII, VIII 인자 등 대부분 혈액 응고인자 장애는 상염색체 열성 유전으로 남녀 모두에서 발생하며 근친결혼과 관련이 있다. von Willebrand (VW) 병은 상염색체 우성 유전된다.

2. 산모의 병력

면역 혈소판 감소 자색반병(immune thrombocytopenic purpura, ITP)이나 전신 홍반 루푸스 등의 자가 면역 저혈소판

중에 이환된 산모는 IgG 항혈소판 자가항체에 의해 산모와 아기에게 저혈소판증을 일으킬 수 있다. 진단은 산모와 아기가 모두 저혈소판증이 있을 경우 또는 산모가 ITP의 병력이 있을 때 의심할 수 있다. 자가항체를 가진 신생아의 약 10%에서 저혈소판증이 동반되고 1% 이하에서 뇌출혈이 합병된다¹⁰⁾.

신생아 동중면역 저혈소판증(neonatal alloimmune thrombocytopenia, NAIT)는 부계에서 유래된 태아 혈소판의 동중항원에 대한 모체의 항체가 태반을 통하여 전달되어 신생아의 혈소판을 파괴하는 질환으로 첫 아기부터 나타날 수 있다. 아기의 10-20%에서 뇌출혈이 합병되고¹⁰⁾ 이 중 일부는 산전에 출혈이 발생한다¹¹⁾. ITP와 감별점은 NAIT에 이환된 아기는 모체의 혈소판 수는 정상이며 무작위 공여자 혈소판 수혈은 치료 효과가 없다는 점이다⁴⁾.

자간전증이나 자궁 내 성장지연, 당뇨병, 심혈관계 질환을 가진 산모에서 태어난 아기는 태반 기능 부전과 관련되어 저혈소판증이 생길 수 있으며, toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis (TORCHES) 등의 선천 감염에 대한 조사가 필요하다.

3. 산모의 약물 사용

산모에게 투여된 약물이 지혈기전에 영향을 주고 아기에게 출혈질환을 유발할 수 있다. Phenobarbital이나 phenytoin 등의 항경련제, coumarin 등의 항응고제, isoniazid나 rifampin 등의 항결핵제는 간에서 carboxylation 되지 않은 비정상적인 비타민 K 의존형 응고인자(proteins induced in vitamin K absence, PIVKA)의 생산을 유도한다^{12,13)}. 비타민 K 결핍상태에서 합성된 PIVKA는 응고인자의 기능이 없으므로 아기는 뇌나 위장관, 피하조직 등 신체 다양한 부위에서 출혈질환을 일으키게 된다. Aspirin 등의 비스테로이드성 항염증약물은 혈소판의 부착 및 응집기능을 억제하며, quinidine 등의 항부정맥제는 저혈소판증을 일으킬 수 있다¹⁴⁾.

4. 출혈의 발생시기

면역기전에 의한 저혈소판증은 생후 24시간 내에 나타나며, 비타민 K 결핍에 의한 신생아 출혈질환은 생후 2-7일경에 잘 발생한다. C 단백 결핍에 의한 출혈 자반은 생후 2시간부터 6일까지 다양한 시기에 생긴다¹⁴⁾.

5. 비타민 K 투여

비타민 K는 태반을 잘 통과하지 못하며, 아기는 출생 초기 장

내 세균총의 발달이 미약하고 모유에 비타민 K의 함유량이 적은 등의 이유로 비타민 K 결핍에 의한 신생아 출혈질환이 일어날 수 있다. 따라서 예방적으로 모든 신생아에게 출생 초기에 비타민 K₁ 1 mg을 근육주사한다.

신체 진찰

1. 출혈 당시 아기가 아파 보이는지 또는 건강해 보이는지?

아픈 아기는 보채거나 활동력이 저하되어 있으며 자궁 내 성장지연이나 저산소증, 산혈증, 저혈당증 등의 동반으로 평가할 수 있다. 파종혈관 내 응고 증후군(disseminated intravascular coagulopathy, DIC)이나 소모성 저혈소판증이 합병되기도 한다. 감염, 괴사 장염, 간 질환 등의 기저질환을 잘 동반하고, 특히 극소 저체중 출생아는 뇌실 germinal matrix 혈관계의 발달 미숙과 관련되어 뇌실 출혈을 잘 일으킨다.

건강해 보이는 아기는 신체 진찰에서 아기가 또렷또렷하고 움직임이 활발하며 정상체중을 가지면서 기저질환이 없는 경우로 평가할 수 있다. 대체로 만삭아이며 출혈의 원인질환은 면역기전에 의한 저혈소판증이 흔하며 그 외에 비타민 K 결핍에 따른 신생아 출혈질환, 혈우병 등의 혈액 응고인자 장애 등을 의심한다.

2. 출혈이 국소적인지 또는 전신적인지?

신생아의 흔한 국소출혈은 안면부의 점 출혈, 모상건막하 출혈, 제대 절단면 출혈 등을 들 수 있다. 대개 분만 손상이나 제대의 관리 문제와 관련이 있으며 기저 출혈질환을 동반하는 경우는 드물다.

전신출혈은 피부나 점막, 정맥 천자 부위, 위장관, 신장, 중추신경계 등 다양한 부위에서 다발 또는 진격 출혈 양상으로 나타날 수 있으며, DIC나 비타민 K 결핍, 간 질환, 유전적 응고인자의 결핍 등의 기저질환을 동반하는 경우가 많다⁴⁾. 혈우병 A는 신생아기에 발현하는 가장 흔한 선천 응고장애 중의 하나로 VIII 인자의 활성도가 1% 미만인 중증 상태에서 출혈질환이 잘 생긴다. 뇌출혈이나 할례 또는 정맥 천자 부위의 출혈 형태로 발생하며 근육 또는 관절 내 출혈은 영아기 이후에 잘 나타난다¹³⁾.

3. 출혈성 병변의 특징

피부 표면의 점 출혈이나 반상 출혈, 점막 출혈 등의 소견은 저혈소판증이나 혈소판 기능장애를 시사하며, 자색반은 DIC나 비타민 K 결핍, 간 질환 등의 응고장애가 있는 경우에 잘 생긴다⁷⁾.

4. 기타 진찰 소견

간비종대가 있는 아기는 선천 감염이나 태아 적혈모구증 등을 의심할 수 있으며 황달은 간 질환이나 감염, 두혈중에서 잘 동반된다. 자궁 내 발육지연과 소두증, 망막증 등은 선천 감염을 시사하는 소견이 된다. 경련이나 무호흡 등의 중추신경계 증상은 뇌 출혈의 특이 증상이 되며 폐 출혈이 있는 경우 호흡장애가 동반된다.

저혈소판증에 의한 출혈질환을 동반한 신생아에서 일부의 신체소견은 특정 기저질환을 진단하는데 도움이 된다(Table 2)¹⁵⁾.

검사실 검사

1. 선별검사

1) 전체 혈구 계산

비정상적으로 낮은 적혈구 용적율(>45%)은 실혈이나 TORCHES 등의 선천 감염에서 동반될 수 있으며 백혈구 증가는 대개 실혈 등에 대한 정상반응이고 NAIT를 가진 일부 예에서 중성구 감소증이 동반되기도 한다⁶⁾. 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 저혈소판증으로 정의한다. 신생아 저혈소판증의 원인질환은 매우 다양하며 임상적으로 볼 때, 생후 72 시간 내에 발생하는 조발형과 그 이후에 발생하는 후발형으로 구분해서 평가하는 것이 원인 질환의 추정에 도움이 된다(Table 3)¹⁰⁾.

2) 말초혈액 도말검사

혈소판 수와 크기, 종류 등을 평가하기 위해서 시행한다. 직경이 3-4 μm 의 크기가 증가된 혈소판은 면역기전에 의한 저혈소

Table 2. Physical Findings Suggesting Specific Causes of Thrombocytopenia in Bleeding Neonates

Physical finding	Specific cause
Blueberry muffin rash	TORCHES or other viral infections
Palpable flank mass and hematuria	Renal vein thrombosis
Hemangioma, often with bruit	Kasabach-Merritt syndrome
Absence of radii	TAR syndrome
Abnormal thumbs	Fanconi's syndrome
Male with skin rash	Wiscott-Aldrich syndrome
Dysmorphic features	Trisomy 13, 18 and 21 syndrome

Abbreviations: TORCHES, toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis; TAR, thrombocytopenia-absent radius. Adapted from Sheth¹⁵⁾.

판증에서 나타나며 분열 적혈구는 DIC 소견이 있을 때 관찰된다⁶⁾.

3) Prothrombin 시간

환아의 혈장에 조직 thromboplastin과 칼슘을 가한 후 섬유소 형성까지의 시간을 측정하는 검사이다. 응고과정 중 외인계인 thromboplastin에 의해 응고인자 VII이 활성화되면 V인자 존재 하에서 X인자가 활성화되어 prothrombin이 thrombin으로 전환되고 이에 의해 섬유소원이 섬유소로 전환된 후 섬유소가 측정 가능할 정도의 중합체가 되는 전 과정을 보는 것이다. 신생아에서 prothrombin 시간(PT)이 17초를 초과하였다면 비정상적으로 연장된 경우로 평가할 수 있으며⁷⁾ V, VII, X 인자, 섬유소원, prothrombin의 결핍이나 이들에 대한 억제제의 존재를 의미한다.

Table 3. Classification of Fetal and Neonatal Thrombocytopenias

Time of onset	Condition
Fetal	Alloimmune, Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Aneuploidy (e.g. trisomies 18, 13, 21) Rhesus haemolytic disease, Inherited (e.g. Wiskott-Aldrich syndrome)
Early-onset neonatal (<72 hours)	Chronic fetal hypoxia (e.g. PIH, IUGR, diabetes) Perinatal asphyxia Perinatal infection (e.g. <i>E. coli</i> , GBS, <i>Haemophilus influenzae</i>) DIC, Alloimmune, Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Thrombosis (e.g. aortic, renal vein) Bone marrow replacement (e.g. congenital leukaemia) Kasabach-Merritt syndrome, Inherited (e.g. TAR, CAMT) Metabolic disease (e.g. propionic and methylmalonic acidaemia)
Late-onset neonatal (>72 hours)	Late-onset sepsis, NEC Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Autoimmune Kasabach-Merritt syndrome, Inherited (e.g. TAR, CAMT) Metabolic disease (e.g. propionic and methylmalonic acidaemia)

Abbreviations: ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; SLE, systemic lupus erythematosus; CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus; PIH, pregnancy-induced hypertension; IUGR, intrauterine growth restriction; *E. coli*, *Escherichia coli*; GBS, group B Streptococcus; TAR, thrombocytopenia with absent radii; CAMT, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia; NEC, necrotizing enterocolitis.

The most frequently occurring conditions are shown in bold. Data from Roberts¹⁰⁾.

검체 채취시 3.2% 구연산 나트륨관에 항응고제와 혈액을 1:9의 비율로 넣는다. 또한 적혈구 용적율이 55% 이상인 환아는 항응고제의 용량을 줄여야 한다.

4) 활성화 부분 thromboplastin 시간

환아의 혈장에서 내인성 경로를 통한 섬유소 형성까지의 시간을 측정하는 검사이다. 만삭아에서 활성화 부분 thromboplastin 시간(aPTT)이 67초를 초과하였다면 비정상적으로 연장된 경우로 평가할 수 있으며⁷⁾ VIII, IX, XI, XII 인자, prekallikrein, 고분자량 kininogen 결핍이나 이들에 대한 억제제의 존재를 의미한다. 섬유소원이나 prothrombin, V, X 인자의 활성 감소시에도 증가하나 PT가 더 예민하다. 출혈질환이 의심되는 경우 보통 PT 검사와 함께 시행한다.

2. 특이검사

1) 출혈시간

피하혈관에 인위적으로 작은 절개를 한 후 출혈이 멈출 때까지 시간을 측정하는 검사로 지혈과정 중 혈관의 수축 및 혈소판의 부착과 응집에 의한 1차 지혈기능을 반영한다.

정상 bleeding time (BT)은 2-9분(평균 4분)이며, 혈소판 수가 약 $100 \times 10^9/L$ 미만으로 감소되면 BT가 증가하기 시작한다¹⁶⁾. 또한 혈소판 기능 이상이나 VW 병, 산모의 aspirin 복용, DIC 등에서도 BT가 증가한다.

침습검사이므로 특히 신생아에서는 권장되지 않는다.

2) Platelet function analyser-100

검사 장비의 모세관을 따라 흡입된 전혈이 collagen과 adenosin diphosphate (ADP), epinephrine 등의 혈소판 활성화 물질이 도포된 막의 구멍을 지나면서 혈소판이 부착하고 응집하는 원리를 이용한 검사로 1차 지혈과정 중 혈소판의 부착과 응집 기능을 반영한다. 검사 결과는 혈전에 의해 구멍이 막혀 전혈의 흐름이 멈출 때까지의 폐색시간(closure time, CT)으로

나타내며 검사 가능한 CT의 최대값은 300초이다. Platelet function analyser-100의 평가는 BT 검사를 대신할 수 있다¹⁷⁾. Collagen과 epinephrine이 도포된 카트리지는 선별검사에 사용되며 Collagen과 ADP가 도포된 것은 2차 검사로 이용한다 (Table 4)^{18, 19)}.

신생아는 성인에 비해 혈소판의 응집이나 분비기능, 반응 능력이 감소되어 있음에도 불구하고 혈색소와 VW 인자, ristocetin 보조인자의 혈중 농도가 높아서 성인보다 CT가 짧다고 알려져 있다²⁰⁾.

3) 골수검사

골수 기능 부전에 의한 저혈소판증이 의심될 때 시행한다. 선천 백혈병 환아에서는 백혈구 모세포가 관찰되고(25% 이상), Wiskott Aldrich 증후군에서는 이형성 거대핵모세포가 관찰된다⁶⁾.

4) 응고인자

섬유소원 측정을 위한 검체의 채취방법은 PT 및 aPTT 검사와 같다. 저섬유소원혈증(<150 mg/dL)은 DIC 등의 소모성 질환이나 간 질환, 혈전 용해 치료 등에서 나타난다. 혈중 섬유소원이 50-75 mg/dL 이하가 되면 PT와 aPTT, thrombin 시간이 연장되고 출혈 경향을 가진다^{21, 22)}.

출혈질환의 가족력이 있거나 건강해 보이는 아기에서 aPTT가 연장된 경우 VIII, IX, VW 인자 등에 대한 검사를 고려한다.

5) 섬유소 분해산물 및 D-이합체

Fibrin degradation products (FDP)는 plasmin에 의한 섬유소와 섬유소원의 분해산물로 섬유소 용해의 선별검사에 해당하며, D-이합체는 교차결합 섬유소의 용해를 나타내므로 FDP보다 혈전현상을 더 잘 반영하고 섬유소 용해의 확진검사로 이용된다²³⁾.

DIC나 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등에서 증가한다.

6) 과응고상태 평가검사

항트롬빈 III (antithrombin-III, AT-III)나 C 단백질, S 단백질 등 항응고인자의 결핍은 혈전성 경향을 유발한다. AT-III는 thrombin과 활성화된 IX, X, XI, XII 인자를 억제하며 신생아는 18 mg/dL 이하(활성도, 60% 이하)일 경우 유의하게 감소되어 있다고 인정된다. C 단백질은 활성화된 V와 VII 인자를 억제하고, S 단백질은 C 단백질의 보조인자이다.

Table 4. Result of Platelet Function Analyzer-100 Test

Platelet activator	Normal	Aspirin	von Willebrand disease	Platelet disorder
C/Epi CT	Normal	Prolonged	Prolonged	Prolonged
C/ADP CT	Normal	Normal	Prolonged	Prolonged

Abbreviations: C, collagen; Epi, epinephrine; CT, closure time; ADP, adenosin diphosphate. Adapted from Carcao et al.¹⁸⁾ and Favaloro¹⁹⁾.

항응고인자의 결핍은 유전적 요인 외에 증증 감염이나 간 질환 등을 가진 경우에 잘 합병되며 검사소견은 DIC와 일치하고 광범위한 혈전증에 의해 전격 자반증이 동반되기도 한다²⁴⁻²⁶⁾.

3. 기타 검사

1) Apt 검사

위장관 출혈이 의심되는 환아에서 검출된 혈액이 산모의 혈액일 가능성을 배제하기 위한 검사이다. 혈변이나 피가 섞인 구토물 또는 위 흡인액 등의 검체와 물을 1:5의 비율로 혼합한 후 원심분리해서 맑고 붉은 상층액을 얻는다. 4 mL의 상층액에 1% NaOH 1 mL를 섞은 후 색깔 변화를 관찰한다. 혈색소 A는 분홍색에서 갈색으로 변하고(산모 혈액), 혈색소 F는 alkaline 용액에 견디므로 색깔이 변하지 않는다(신생아 혈액).

2) 간 기능검사

Alanine aminotransferase와 aspartate aminotransferase 등의 간 효소치 상승이나 고빌리루빈혈증, 저알부민혈증 등이 TORCHES 등의 감염이나 간 질환이 있을 때 나타날 수 있다.

3) 방사선 영상검사

뇌출혈을 가진 일부의 신생아는 경련 등의 신경학적 이상소견을 동반하지 않는다²⁷⁾. 특히 뇌실 출혈을 가진 미숙아의 25-

50%에서 무증상 소견을 보이므로 위험성이 있는 아지에서 주기적인 초음파검사를 시행한다²⁸⁾. 경막 하 또는 뇌 실질 출혈 등이 의심될 때는 컴퓨터 단층 촬영이나 자기공명 영상검사 등을 시행한다²⁹⁾.

출혈질환의 감별진단

신생아기 출혈질환의 감별은 먼저 병력 청취와 진찰을 시행한 후 선별검사를 바탕으로 기저질환을 추정하는데, 출혈 당시 아기가 아파 보이는지 또는 건강해 보이는지에 따라서 두 군으로 대별해서 평가할 수 있다(Table 5)^{4, 30, 31)}.

아파 보이는 아기가 저혈소판증과 PT 및 aPTT의 증가 소견을 보이면 DIC일 가능성이 높고, 저혈소판증이 단독으로 나타나는 경우는 선천 감염 외에 세균이나 진균 등에 의한 후기 감염, 괴사 장염 등에서 흔하다. 혈뇨나 고혈압 등이 동반된다면 신 정맥 혈전증 등을 의심한다. 혈소판 수는 정상이나 PT 및 aPTT의 증가 소견은 간 질환이 있거나 heparin 사용 후에 생길 수 있다. 선별검사에서 이상 소견이 없어도 미숙아나 저산소증 및 산혈증의 동반, 중조 등의 고삼투액을 사용한 경우에는 혈관 장애와 관련되어 출혈질환이 일어날 수 있다. 신생아 집중치료실 환자의 약 20%에서 스트레스 유발 위장관 출혈을 동반하며 인공환기요법, 분만 지연이나 난산의 병력, 저혈압 등이 위험인자가 된다³⁰⁾.

건강해 보이는 아기가 저혈소판증이 단독으로 나타나면 먼

Table 5. Differential Diagnosis of Bleeding in Neonates

Clinical evaluation	Laboratory studies			Likely diagnosis
	Platelets	PT	aPTT	
"Sick"	D	I	I	DIC
	D	N	N	Platelet consumption (infection, NEC, RVT)
	N	I	I	Liver disease
	N	N	N	Compromised vascular integrity (hypoxia, prematurity, acidosis, hyperosmolality)
				Stress-induced gastrointestinal bleeding
"Healthy"	D	N	N	Immune thrombocytopenia, occult infection, thrombosis, bone marrow hypoplasia (rare) or infiltrative disease
	N	I	I	Hemorrhagic disease of newborn (vitamin K deficiency)
	N	N	I	Hereditary clotting factor deficiencies
	N	N	N	Bleeding due to local factors (trauma, anatomic abnormalities)
				Food allergy-induced gastrointestinal bleeding
				Qualitative platelet abnormalities (rare) Factor XIII deficiency (rare)

Abbreviations: PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; D, decreased; I, increased; DIC, disseminated intravascular coagulopathy; N, normal; NEC, necrotizing enterocolitis; RVT, renal vein thrombosis. Adapted from Goorin et al.⁴⁾, Kuusela et al.³⁰⁾ and Maloney et al.³¹⁾.

저 NAIT나 산모 ITP 등에 의한 면역 기전 질환을 의심한다. 혈소판 수는 정상이나 PT 및 aPTT가 증가된 경우 비타민 K 결핍에 의한 신생아 출혈질환을 생각할 수 있는데 특히, 모유 수유아, 산모의 약물 복용, 장 질환에 동반된 흡수 장애, 신생아 담즙 정체증 등과 관련이 있다^{7, 12, 32)}. aPTT의 단독 증가는 혈우병이나 VW 병 등의 유전질환을 시사하는 단서가 된다. 선별검사에서 이상 소견이 없어도 분만 손상이나 혈관 기형 등과 관련되어 뇌출혈이 생길 수 있다. 설사와 함께 점 또는 실 같은 피가 섞여 나오거나 점액이 있는 경우 음식 알레르기에 의한 위장관 출혈을 의심한다. 이러한 경우 대변에 잠혈이나 백혈구 증가소견이 있고 CBC 검사에서 호산구 증가증이 관찰된다³¹⁾. 드문 질환이지만 혈소판 기능 이상이나 XIII 인자 결핍증에서도 선별검사의 이상 소견은 보이지 않는다.

결론

임상적으로 의미 있는 출혈을 동반한 모든 신생아에 대해서 지혈 장애에 대한 평가가 이루어져야 한다. 출혈 당시 아기가 아파 보이는지 또는 건강해 보이는지에 대해서 먼저 평가하고, 임상소견과 선별검사의 결과를 바탕으로 응고인자 등에 대한 추가검사를 시행한다. 지혈 기능에 대한 검사 결과의 판정은 아기의 채태연령에 맞추어서 참고치를 고려한다. Apt 검사는 산모 혈액을 배제하는데 도움이 되며, 무증상 뇌출혈이 흔하므로 위험성이 있는 아기는 방사선 영상검사를 시행한다.

References

- 1) Kuhle S, Mitchell L, Massicotte P, Andrew M. Hemostatic disorders of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1145-79.
- 2) Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F475-8.
- 3) Korones SB, Bada-Ellzey HS. Neonatal decision making. St. Louis: Mosby, 1993:192-3.
- 4) Goorin AM, Neufeld E. Bleeding. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2004:468-74.
- 5) Abshire TC. An approach to the diagnosis and treatment of bleeding disorders in infants. *Int J Hematol* 2002;76 Suppl 2:265-70.
- 6) Ogundeyi MM, Ogunlesi TA. Approach to the management of a bleeding neonate. *Niger J Med* 2009;18:238-43.
- 7) Pramanik AK. Bleeding disorders in neonates. *Pediatr Rev* 1992; 13:163-73.
- 8) Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:95-104.
- 9) Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998-2005.
- 10) Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008;22:173-86.
- 11) Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22-6.
- 12) Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999;81:456-61.
- 13) Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol* 2009; 33:52-65.
- 14) Yuen P. The bleeding newborn. *J Hong Kong Med Assoc* 1987;39: 83-7.
- 15) Sheth S. Hematology. In: Polin RA, Spitzer AR, editors. *Fetal and neonatal secrets*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 259-91.
- 16) Scott JP, Montgomery RR. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:2060-6.
- 17) Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:474-9.
- 18) Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA, He L, Kern MA, Stain AM, et al. The Platelet Function Analyzer (PFA-100): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis in children. *Br J Haematol* 1998;101:70-3.
- 19) Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002;9:407-15.
- 20) Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116-9.
- 21) Polack B, Pouzol P, de Mazancourt P, Gay V, Hanss M. Is primary prophylaxis required in afibrinogenemia? *Transfusion* 2010;50:1401-3.
- 22) Ataoglu E, Duru NS, Celkan T, Civilibal M, Yavuz SC, Elevli M, et al. Spontaneous intracranial bleeding in a neonate with congenital afibrinogenemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:592-4.
- 23) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87.
- 24) El Beshlawy A, Alaraby I, Abou Hussein H, Abou-Elew HH, Mohamed Abdel Kader MS. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:52-9.
- 25) Jo JH, Oh CK, Kim MB, Jang HS, Kwon KS. A case of neonatal purpura fulminans due to a homozygous protein C deficiency.

Korean J Dermatol 2002;40:38-43.

- 26) Zenciroglu A, Ipek MS, Aydin M, Kara A, Okumus N, Kilic M. Purpura fulminans in a newborn infant with galactosemia. *Eur J Pediatr* 2010;169:903-6.
- 27) Looney CB, Smith JK, Merck LH, Wolfe HM, Chescheir NC, Hamer RM, et al. Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology* 2007;242:535-41.
- 28) Huppi PS, Gressens P. The central nervous system. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 8th ed. St Louis: Mosby, 2006:883-1033.
- 29) Blankenberg FG, Loh NN, Bracci P, D'Arceuil HE, Rhine WD, Norbash AM, et al. Sonography, CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:213-8.
- 30) Kuusela AL, Maki M, Ruuska T, Laippala P. Stress-induced gastric findings in critically ill newborn infants: frequency and risk factors. *Intensive Care Med* 2000;26:1501-6.
- 31) Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:360-7.
- 32) Bae WT, Yeom JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, Park CH, et al. Bleeding due to vitamin K deficiency as presenting symptom of cholestasis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:257-62.