

혈액응고장애의 병태생리학적 기전, 진단적 접근 및 최신 치료 가이드라인에 대한 심층 연구 보고서

서론: 지혈의 정교한 균형과 병리학적 이탈

인체의 순환계는 혈액을 액체 상태로 유지하여 조직에 산소와 영양분을 공급하는 동시에, 혈관 손상 시 즉각적인 반응을 통해 혈액 손실을 막아야 하는 이중적인 과정을 수행한다. 지혈(Hemostasis)이라 불리는 이 과정은 혈관 내피세포(Endothelium), 혈소판(Platelet), 그리고 혈장 내 응고인자(Coagulation factors) 간의 고도로 정밀한 생화학적 상호작용의 결과물이다. 정상적인 생리 상태에서 이 시스템은 출혈을 막는 전응고(Pro-coagulant) 기전과 불필요한 혈전을 방지하는 항응고(Anti-coagulant) 및 섬유소 용해(Fibrinolytic) 기전 사이에서 완벽한 균형을 이룬다. 그러나 유전적 결함이나 후천적 질환에 의해 이 균형이 무너질 경우, 생명을 위협하는 출혈성 질환(Hemorrhagic disorders)이나 혈전성 질환(Thrombotic disorders)이 발생하게 된다.

본 연구 보고서는 출혈 경향을 주증상으로 하는 다양한 혈액응고장애(Coagulation Disorders)를 중심으로, 그 근간이 되는 병태생리학적 기전을 분자 수준에서 심층 분석하고, 임상 현장에서 적용 가능한 진단적 알고리즘과 감별 진단의 핵심을 체계적으로 기술한다. 특히 2024년과 2025년에 걸쳐 업데이트된 주요 국제 가이드라인—세계혈우연맹(WFH)의 혈우병 관리 가이드라인, 국제혈전지혈학회(ISTH)의 파종성 혈관내 응고(DIC) 진단 기준 개정, 그리고 미국혈액학회(ASH)의 폰 빌레브란트 병(vWD) 관리 지침—to 포함적으로 반영하여, 유전자 치료(Gene Therapy)와 비응고인자 제제(Non-factor replacement therapy)의 등장으로 급변하고 있는 치료의 패러다임을 상세히 논의하고자 한다.

제1장: 정상 지혈 기전의 심층 분석 (Normal Hemostasis)

지혈 과정은 교육적 편의를 위해 1차 지혈(Primary Hemostasis), 2차 지혈(Secondary Hemostasis), 3차 지혈(Tertiary Hemostasis)로 구분되지만, 실제 생체 내에서는 이 모든 과정이 세포 표면을 중심으로 시공간적으로 중첩되어 발생한다.¹ 현대 의학은 전통적인 '폭포수 모델(Waterfall/Cascade Model)'에서 더 나아가, 세포 표면에서의 효소 복합체 형성을 강조하는 '세포 기반 모델(Cell-based Model)'을 통해 지혈 과정을 이해하고 있다.

1.1 1차 지혈: 혈소판과 혈관 내피세포의 상호작용

1차 지혈은 혈관 손상 직후 수초 내에 발생하며, 혈소판 혈전(Platelet plug)을 형성하여 물리적인 장벽을 구축하는 초기 방어 기전이다.

1.1.1 혈관 수축 (Vasoconstriction)

혈관이 손상되면 신경 반사(Neural reflex)와 내피세포에서 분비되는 엔도텔린(Endothelin) 등의 국소

체액성 인자에 의해 즉각적인 혈관 수축이 일어난다. 이는 손상 부위로의 혈류량을 감소시켜 물리적인 혈액 유출을 줄이는 동시에, 국소 부위에서 혈소판과 응고인자의 농도를 증가시켜 지혈 반응의 효율을 극대화한다.²

1.1.2 혈소판의 부착 (Adhesion)

정상적인 내피세포는 산화질소(NO)와 프로스타사이클린(PGI2)을 분비하여 혈소판의 활성화를 억제한다. 그러나 혈관 손상으로 내피세포 하부의 기질(Subendothelial matrix)이 노출되면 상황은 급변한다. 노출된 콜라겐(Collagen)에는 혈장 내의 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand Factor, vWF)가 결합하며, 혈류에 의해 펼쳐진 vWF는 혈소판 표면의 당단백질 수용체인 Glycoprotein (GP) Ib-IX-V 복합체와 결합한다. 이 과정은 빠른 혈류 속도(High shear stress) 하에서 혈소판이 손상 부위에 '속도를 줄이고 구르며(Tethering)' 부착할 수 있게 하는 핵심 기전이다.³

1.1.3 혈소판의 활성화 (Activation) 및 방출 (Secretion)

부착된 혈소판은 콜라겐과의 결합(GP VI 수용체 매개) 및 트롬빈 자극을 통해 활성화된다. 활성화된 혈소판은 형태가 원반형에서 가시 돋친 구형으로 변하며 표면적을 넓히고, 세포 내 과립(Alpha granules, Dense granules)을 방출한다.

- **Dense granules:** ADP(Adenosine Diphosphate), 세로토닌, 칼슘 등을 방출한다. 특히 ADP는 P2Y12 수용체를 통해 주변 혈소판을 추가로 활성화시킨다.
- **Alpha granules:** vWF, Fibrinogen, Factor V 등 응고 단백질을 방출하여 국소 지혈 반응을 증폭시킨다. 또한, 활성화된 혈소판은 막 인지질에서 아라키돈산(Arachidonic acid) 대사를 통해 트롬복산 A2(Thromboxane A2, TXA2)를 생성하여 강력한 혈관 수축과 혈소판 응집을 유도한다.²

1.1.4 혈소판 응집 (Aggregation)

활성화의 최종 단계로 혈소판 표면의 GP IIb/IIIa 수용체 구조가 변형(Conformational change)되어 피브리노겐(Fibrinogen)과 결합할 수 있는 상태가 된다. 하나의 피브리노겐 분자가 두 개의 혈소판을 연결하는 가교(Bridge) 역할을 함으로써 혈소판들이 서로 엉겨 붙어 1차 지혈 마개(Primary hemostatic plug)를 형성한다. 이 마개는 불안정하여 2차 지혈 과정을 통해 강화되어야 한다.²

1.2 2차 지혈: 응고 폭포와 세포 기반 모델

2차 지혈은 혈장 내 응고인자들이 연쇄적인 효소 반응을 통해 피브리노겐을 불용성 피브린(Fibrin)으로 전환하여 혈소판 마개를 견고하게 만드는 과정이다.

1.2.1 전통적 모델: 외인계와 내인계

전통적으로 응고 과정은 외인계(Extrinsic)와 내인계(Intrinsic) 경로로 구분되어 설명되었다.⁵

- **외인계 경로:** 혈관 손상 시 노출된 조직 인자(Tissue Factor, TF)가 Factor VII와 결합하여 시작된다. PT(Prothrombin Time) 검사가 이를 반영한다.
- **내인계 경로:** 혈관 내 표면 접촉(Contact activation)에 의해 Factor XII, XI, IX, VIII이 순차적으로 활성화된다. aPTT(Activated Partial Thromboplastin Time) 검사가 이를 반영한다.
- **공통 경로:** 두 경로는 Factor X의 활성화에서 합류하여 프로트롬빈(Factor II)을 트롬빈(Factor

IIa)으로, 피브리노겐(Factor I)을 피브린(Ia)으로 전환한다.

1.2.2 세포 기반 모델 (Cell-based Model of Coagulation)

생체 내 실제 지혈 과정은 세포 표면에서 3단계로 일어나는 것으로 재해석된다.⁶

- 개시 단계 (Initiation):** 손상된 혈관 외피 세포의 조직 인자(TF)가 혈액 내 Factor VIIa와 결합하여 소량의 Factor X와 IX를 활성화한다. 이에 의해 생성된 소량의 트롬빈은 본격적인 응고를 일으키기에는 부족하지만, 주변의 혈소판과 보조인자들을 활성화하는 '점화' 역할을 한다.
- 증폭 단계 (Amplification):** 소량의 트롬빈이 혈관 밖으로 누출된 혈소판을 활성화시키고, 보조인자인 Factor V와 Factor VIII를 활성화시킨다. 또한 Factor XI를 활성화하여 내인계 경로를 증폭시킨다.
- 전파 단계 (Propagation):** 활성화된 혈소판 표면에서 대규모의 효소 복합체(Tenase complex: FVIIIa-FIXa, Prothrombinase complex: FVa-FXa)가 형성된다. 이 복합체들은 폭발적인 속도로 트롬빈을 생성(Thrombin burst)하여 대량의 피브리노겐을 피브린으로 전환, 견고한 혈전을 형성한다.

1.3 3차 지혈: 혈전의 안정화 및 조절

생성된 피브린 단량체(Monomer)들은 종합되어 젤 형태를 이루지만, 물리적으로 취약하다. 트롬빈에 의해 활성화된 Factor XIII(Fibrin stabilizing factor)는 피브린 가닥들 사이에 공유 결합(Cross-linking)을 형성하여 혈전을 단단하게 고정하고 분해에 저항성을 갖게 한다.¹ 동시에 과도한 혈전 형성을 막기 위해 항응고 시스템(Antithrombin, Protein C/S Pathway)과 이미 형성된 혈전을 서서히 녹여 혈류를 재개통시키는 섬유소 용해 시스템(Fibrinolysis, Plasminogen-Plasmin system)이 작동하여 항상성을 유지한다.⁸

제2장: 혈액응고장애의 진단적 접근 및 감별 (Diagnostic Approach)

출혈 질환의 진단은 상세한 병력 청취와 신체 검진을 바탕으로 선별 검사를 시행하고, 그 결과에 따라 정밀 검사를 진행하는 알고리즘적 접근이 필수적이다.

2.1 임상 병력 및 신체 검진의 중요성

출혈의 양상은 결핍된 지혈 요소에 따라 상이하며, 이는 진단의 첫 단추를 끼우는 중요한 단서가 된다.⁹

임상적 특징	1차 지혈 장애 (혈소판/혈관)	2차 지혈 장애 (응고인자)
주요 출혈 부위	피부, 점막 (코피, 잇몸, 월경 과다)	심부 조직 (관절강, 근육, 후복막)

출혈 양상	점상 출혈(Petechiae), 자반(Purpura)	혈종(Hematoma), 관절 혈증(Hemarthrosis)
지혈 반응	즉각적인 출혈, 압박 시 일시적 지혈	지연성 출혈(Delayed bleeding), 재출혈
가족력	상염색체 유전 경향 (예: vWD)	성염색체 열성 (예: 혈우병)
대표 질환	혈소판 감소증, 폰 빌레브란트 병	혈우병 A/B, 비타민 K 결핍

2.2 1차 선별 검사 (Screening Tests)와 해석

출혈 의심 환자에게 시행하는 기본 검사 패널(Coagulation Panel)은 혈소판 수(Platelet count), 프로트롬빈 시간(PT), 활성화 부분 트롬빈 시간(aPTT)을 포함한다. 경우에 따라 피브리노겐(Fibrinogen) 농도와 트롬빈 시간(TT)이 추가된다.¹⁰

2.2.1 결과 패턴에 따른 감별 진단 알고리즘

1. PT 연장 / aPTT 정상

- 의미:** 외인계 경로(Factor VII)의 단독 결함 또는 억제.
- 감별 진단:**
 - 초기 비타민 K 결핍:** Factor VII은 반감기가 가장 짧아(4-6시간) 가장 먼저 감소한다.¹³
 - 초기 간질환:** 간 기능 저하 시 FVII 합성이 가장 먼저 영향을 받는다.
 - 와파린 복용:** 와파린은 비타민 K 의존성 인자를 억제하며 PT를 우선적으로 연장시킨다.
 - 선천성 Factor VII 결핍:** 드물지만 유전성 질환을 고려해야 한다.

2. PT 정상 / aPTT 연장

- 의미:** 내인계 경로(Factor VIII, IX, XI, XII)의 결함 또는 억제.
- 감별 진단:**
 - 혈우병 A (FVIII 결핍) 및 B (FIX 결핍):** 남성 환자, 관절 출혈 병력이 있는 경우 강력히 의심된다.¹²
 - 폰 빌레브란트 병 (vWD):** 종종 vWD(Type 2N, 3)에서는 FVIII의 운반체인 vWF 결핍으로 인해 FVIII가 이차적으로 감소하여 aPTT가 연장될 수 있다.
 - Factor XI 결핍 (Hemophilia C):** 출혈 경향이 가변적이며, 유대인계(Ashkenazi Jewish)에서 호발한다.
 - 루푸스 항응고인자 (Lupus Anticoagulant):** 중요한 감별 포인트. aPTT를 연장시키지만 임상적으로는 출혈보다 혈전 성향을 유발한다.
 - 접촉 인자(Contact Factor) 결핍:** Factor XII, HMWK, Prekallikrein 결핍은 aPTT를 현저히 연장시키지만(>100초), 생체 내 지혈에는 필수적이지 않아 출혈 증상이 없다. 수술 전 검사에서

우연히 발견되는 경우가 많으며, 불필요한 치료를 피하기 위해 감별이 중요하다.¹⁵

3. PT 연장 / aPTT 연장

- **의미:** 공통 경로(Factor X, V, II, Fibrinogen)의 결함 또는 복합적인 결핍.
- **감별 진단:**
 - **심한 간질환:** 대부분의 응고인자 생산 저하.
 - **파종성 혈관내 응고 (DIC):** 응고인자의 대량 소모.
 - **비타민 K 결핍의 진행:** FVII 뿐만 아니라 II, IX, X도 감소한 상태.
 - **대량 수혈:** 희석성 응고장애.
 - **드문 유전 질환:** Prothrombin, Fibrinogen 결핍 등.

4. PT 정상 / aPTT 정상 (그러나 출혈 증상 있음)

- **의미:** 선별 검사로 감지되지 않는 1차 지혈 장애 또는 섬유소 안정화 장애.
- **감별 진단:**
 - **경증 폰 빌레브란트 병:** 가장 흔한 원인 중 하나.
 - **혈소판 기능 장애:** 수/모양은 정상이나 기능이 떨어지는 경우 (예: 요독증, 항혈소판제 복용, Glanzmann's thrombasthenia).
 - **Factor XIII 결핍:** 일반적인 응고 검사는 피브린 형성까지만 반영하므로, 가교 결합을 담당하는 FXIII 결핍은 정상으로 나타난다. 지연성 출혈이 특징이다.⁷
 - **혈관 장애:** 유전성 출혈성 모세혈관확장증(HHT) 등.

2.3 혼합 검사 (Mixing Study)의 원리 및 심층 해석

PT나 aPTT가 연장된 경우, 그 원인이 '응고인자의 부족(Deficiency)'인지 '방해 물질의 존재(Inhibitor)'인지 구별하기 위해 혼합 검사를 시행한다. 환자의 혈장과 정상 혈장(Normal Pooled Plasma, NPP)을 1:1로 혼합하여 검사를 반복한다.¹⁸

2.3.1 즉각 교정 (Immediate Correction)

혼합 직후 응고 시간이 정상 범위로 돌아온다면(교정), 이는 정상 혈장에 포함된 응고인자가 환자의 부족분을 채워주었음을 의미한다.

- **해석:** 응고인자 결핍 (Factor Deficiency).
- **후속 조치:** 어떤 인자가 부족한지 확인하기 위해 개별 인자 정량 검사(Factor Assay)를 시행한다.

2.3.2 교정되지 않음 (No Correction)

정상 혈장을 섞었음에도 불구하고 응고 시간이 여전히 연장되어 있다면, 환자의 혈장 내에 정상 응고인자의 기능을 방해하는 물질(억제 인자)이 존재함을 시사한다.

- **해석:** 억제 인자 (Inhibitor) 존재.
- **후속 조치:** 억제 인자의 종류를 감별해야 한다. 대표적으로 루푸스 항응고인자(LA)와 특이 응고인자 억제제(예: Factor VIII inhibitor)가 있다.

2.3.3 배양 혼합 검사 (Incubated Mixing Study)의 결정적 역할

일부 억제 인자, 특히 **후천성 혈우병 A(Acquired Hemophilia A)**를 유발하는 FVIII에 대한 자가항체(Autoantibody)는 반응 속도가 느리고 온도 의존적이다.¹⁹

- **현상:** 즉각 혼합 검사에서는 일시적으로 정상으로 교정되는 것처럼 보일 수 있다(위음성). 그러나 37°C에서 1-2시간 배양(Incubation)한 후 다시 측정하면, 항체가 FVIII를 서서히 불활성화시켜 aPTT가 다시 연장된다.
- **임상적 의의:** 즉각 검사만 시행할 경우 치명적인 후천성 혈우병을 놓칠 수 있다. 따라서 원인 미상의 aPTT 연장 환자에서는 반드시 배양 혼합 검사를 병행해야 한다. 반면, 루푸스 항응고인자는 배양 여부와 관계없이 즉각적으로 교정되지 않는 패턴을 보인다.²¹

2.4 Factor XIII 결핍의 진단적 함정 (Diagnostic Trap)

Factor XIII 결핍증은 신생아의 배꼽 출혈, 지연성 상처 치유, 뇌출혈 등 심각한 증상을 보일 수 있으나, 표준 선별 검사(PT, aPTT, Fibrinogen, Platelet)는 모두 정상이다.⁷

- **이유:** PT/aPTT 검사의 종점(Endpoint)은 피브린 젤의 형성 시점이다. FXIII에 의한 피브린 가교 결합은 그 이후에 일어나므로 검사 결과에 영향을 주지 않는다.
- **확진:** 의심될 경우, 과거에는 5M Urea 또는 1% Monochloroacetic acid 용해 검사(Clot solubility test)를 썼으나 민감도가 낮다. 현재는 **정량적 FXIII 활성도 검사(Quantitative functional FXIII assay)**가 표준 진단법이다.²²

제3장: 유전성 혈액응고장애의 병태생리 및 치료 (Hereditary Disorders)

3.1 혈우병 (Hemophilia A & B)

3.1.1 유전학 및 병태생리

혈우병은 가장 대표적인 X 염색체 연관 열성 유전 질환이다.

- **혈우병 A:** Factor VIII 유전자(F8)의 돌연변이로 발생하며, 전체 혈우병의 약 80-85%를 차지한다. 중증 환자의 약 45%는 Intron 22 역위(Inversion)에 의해 발생한다.²⁴
- **혈우병 B:** Factor IX 유전자(F9)의 돌연변이로 발생하며, '크리스마스 병'이라고도 불린다.
- **임상적 중증도 분류:** 잔존 응고인자의 활성도(Activity level)에 따라 분류하며, 이는 출혈의 빈도 및 양상과 밀접하게 연관된다.²⁵

분류	인자 활성도	임상 양상
중증 (Severe)	< 1% (< 0.01 IU/mL)	뚜렷한 외상 없이도 자발적인 관절(무릎, 발목, 팔꿈치) 및 근육 내 출혈 발생. 예방요법 없이는 심각한 관절병증(Arthropathy) 초래.

중등증 (Moderate)	1% ~ 5%	경미한 외상 후 출혈 발생. 자발적 출혈은 드묾.
경증 (Mild)	> 5% ~ < 40%	수술, 발치, 심한 외상 시에만 과다 출혈 발생. 성인기까지 진단되지 않는 경우도 있음.

3.1.2 치료 패러다임의 혁명: 2025 WFH 가이드라인 및 최신 의견

혈우병 치료는 과거 '출혈 시 보충(On-demand)'에서 '정기적 예방요법(Prophylaxis)'으로, 그리고 최근에는 '비응고인자 제제'와 '유전자 치료'를 통한 완치 도전으로 급격히 진화하고 있다.²⁸

1. 표준 예방요법 (Standard Prophylaxis)

세계혈우연맹(WFH)은 중증 표현형을 가진 모든 환자에게 예방요법을 표준 치료로 권고한다. 목표는 연간 출혈 빈도(ABR)를 0에 가깝게 유지하고 관절 손상을 예방하는 것이다.

- **반감기 연장 제제 (EHL Products):** Fc 융합 기술이나 PEGylation 등을 통해 인자의 반감기를 늘린 제제들이 사용된다. 혈우병 B(Factor IX)의 경우 반감기가 획기적으로 늘어 주 1회 혹은 2주 1회 투여가 가능해졌으나, 혈우병 A(Factor VIII)는 vWF와의 결합 한계로 인해 반감기 연장에 제약이 있다.³⁰

2. 비응고인자 요법 (Non-factor Replacement Therapy)³¹ 응고인자를 직접 주입하는 대신, 지혈 기전을 우회하거나 재조정하는 혁신적인 약물들이 도입되었다.

- **Emicizumab (Hemlibra):** 활성화된 Factor IX(FIXa)와 Factor X(FX)에 동시에 결합하여 Factor VIII의 보조인자 기능을 모방하는 이중 특이성 항체(Bispecific Antibody)이다. 피하 주사가 가능하고 반감기가 길어(주 1회~4주 1회), 항체(Inhibitor)가 있는 환자뿐만 아니라 일반 중증 혈우병 A 환자의 1차 예방요법으로 자리 잡았다.³⁴
- **Fitusiran (Qfitlia):** 2025년 FDA 승인을 획득한 siRNA 치료제이다. 간에서 항응고 단백질인 안티트롬빈(Antithrombin)의 합성을 억제(RNA interference)하여 트롬빈 생성을 증가시킨다. 혈우병 A와 B, 그리고 항체 유무에 관계없이 모든 유형에 적용 가능하다는 큰 장점이 있다.³⁵
- **Concizumab (Alhemo):** TFPI(Tissue Factor Pathway Inhibitor)에 대한 단클론 항체로, 외인계 경로의 억제 기전을 차단하여 트롬빈 생성을 촉진한다. 피하 주사 제제로 개발되었으며, 2024-2025년 사이 규제 당국의 승인 절차를 밟고 있다.³⁷

3. 유전자 치료 (Gene Therapy)²⁸ AAV(Adeno-Associated Virus) 벡터를 이용하여 정상 F8 또는 F9 유전자를 환자의 간세포에 전달한다. 단 1회의 주입으로 수년 이상 내인성 응고인자를 생산하게 함으로써 '기능적 완치'를 목표로 한다. 2025년 발표된 WFH 유전자 치료 가이드라인은 환자 선정, 장기 모니터링, 간 독성 관리에 대한 구체적인 지침을 제공한다.

3.2 폰 빌레브란트 병 (von Willebrand Disease, vWD)

3.2.1 분자 생물학적 분류 및 진단

vWF는 혈소판 부착을 매개하고 혈장 내에서 FVIII를 분해로부터 보호하는 두 가지 핵심 기능을 수행한다. 따라서 vWD는 1차 지혈 장애와 2차 지혈 장애(FVIII 감소)의 특징을 모두 가질 수 있다.³

- **Type 1 (부분적 양적 결핍):** 가장 흔한 형태(70-80%). vWF의 양이 감소되어 있으나 기능은 정상이다. 경증의 점막 출혈을 보인다.
- **Type 2 (기능적 결핍):** vWF의 양은 정상이거나 약간 감소하나, 질적인 문제가 있다.
 - **2A:** 고분자 중합체(High Molecular Weight Multimers)의 결핍으로 혈소판 결합력이 떨어진다.
 - **2B:** 혈소판 GP Ib 수용체에 대한 결합력이 비정상적으로 **증가(Gain of function)**하여, vWF와 혈소판이 혈류 내에서 자발적으로 결합하고 제거된다. 혈소판 감소증이 동반될 수 있다.
 - **2M:** 중합체 구조는 정상이나 수용체 결합 부위의 돌연변이로 기능이 저하된다.
 - **2N (Normandy type):** FVIII와의 결합 부위에 돌연변이가 있다. vWF 기능은 정상이나 FVIII를 보호하지 못해 FVIII 수치가 낮다. 임상적으로 경증 혈우병 A로 오진되기 쉽다.
- **Type 3 (완전 결핍):** vWF가 거의 검출되지 않으며, FVIII 농도도 매우 낮아(<10%) 중증 출혈을 보인다.

3.2.2 2021 ASH/ISTH/WFH 관리 가이드라인

40

- **진단:** vWF 항원(vWF:Ag), 혈소판 결합 활성도(vWF:GP1bM 또는 vWF:RCO), FVIII 활성도 검사를 기본으로 하며, Type 2의 세부 분류를 위해 Multimer 분석과 저용량 리스트세틴 응집 검사(RIPA)가 필요하다.
- **치료:**
 - **Desmopressin (DDAVP):** 내피세포에 저장된 vWF의 방출을 유도한다. Type 1 환자의 대부분에서 효과적이다. 그러나 Type 2B에서는 혈소판 응집을 악화시켜 혈소판 감소를 유발할 수 있으므로 금기이며, Type 3에서는 효과가 없다.
 - **vWF 농축 제제:** DDAVP에 반응하지 않거나 금기인 경우(Type 2B, 3, 심한 2A/2M) 사용한다. 최근에는 재조합 vWF 제제도 사용된다.
 - **항섬유소 용해제 (Tranexamic acid):** 점막 출혈(코피, 월경 과다, 발치 후) 조절에 보조적으로 널리 사용된다.

3.3 기타 희귀 응고인자 결핍

- **Factor XI 결핍 (Hemophilia C):** 유대인에게 호발하며, 출혈 경향이 잔존 인자 수치와 잘 비례하지 않는 특징이 있다. 주로 수술이나 외상 시 출혈을 보이며, 점막 출혈이 흔하다.
- **Factor VII 결핍:** PT만 연장되는 유일한 선천성 결핍이다. 중증도 차이가 크며, 소량의 FVII만 있어도 트롬빈 폭발(Thrombin burst)을 유도할 수 있어 1% 미만인 경우에만 심각한 출혈을 보이는 경우가 많다.¹³

제4장: 후천성 혈액응고장애의 병태생리 및 관리 (Acquired Disorders)

4.1 파종성 혈관내 응고 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)

4.1.1 병태생리 및 2025년 정의 업데이트

DIC는 독립적인 질환이 아니라 기저 질환(폐혈증, 악성 종양, 중증 외상, 산과적 합병증 등)에 의해 발생하는 합병증이다. 전신적인 염증 반응이 응고 시스템을 과도하게 활성화시켜 혈관 내에 광범위한 미세혈전(Microthrombosis)을 형성한다. 이 과정에서 혈소판과 응고인자가 대량으로 소모되어 역설적으로 심각한 출혈 경향이 발생한다.⁴²

2025 ISTH 업데이트: 과거 2001년 가이드라인이 '현성(Overt) DIC' 진단에 치중했다면, 2025년 개정안은 질병의 진행 단계와 표현형을 세분화하였다.⁴³

1. **단계별 분류:** 조기 단계(Early-phase/Pre-DIC)와 현성 단계(Overt DIC)로 구분하여 조기 개입의 중요성을 강조한다.
2. **표현형(Phenotype) 분류:**
 - **섬유소 용해 억제형 (Suppressed Fibrinolysis Type):** 주로 폐혈증에서 관찰되며, 미세혈전과 다장기 부전(Organ failure)이 주증상이다.
 - **섬유소 용해 항진형 (Enhanced Fibrinolysis Type):** 급성 전골수성 백혈병(APL), 전립선암, 일부 산과적 합병증(양수 색전증)에서 관찰되며, 심각한 출혈이 주증상이다.

4.1.2 진단 기준: 2025 ISTH Overt DIC Scoring System

총점이 5점 이상일 경우 현성 DIC로 진단한다. D-Dimer의 가중치가 강화되고 세분화된 것이 특징이다.⁴³

항목	기준 및 점수
혈소판 수 (Platelet Count)	< 50,000/ μ L (2점)
	≥ 50,000 ~ < 100,000/ μ L (1점)
D-Dimer (Fibrin Related Marker)	정상 상한치의 7배 초과 (3점)
	정상 상한치의 3배 ~ 7배 (2점)
	그 외 증가 (1점)
PT 연장 (Prolonged PT)	≥ 6초 연장 (2점)
	3초 ~ < 6초 연장 (1점)
Fibrinogen	< 100 mg/dL (1점)

참고: 폐혈증 환자의 조기 발견을 위해 별도의 '폐혈증 유발 응고장애(SIC) 점수'도 활용된다.⁴⁵

4.1.3 치료 전략

가장 근본적이고 중요한 치료는 원인 질환(파혈증의 항생제 치료, 산과적 분만, 항암 치료 등)의 제거이다.

- **보충 요법:** 출혈이 있거나 침습적 시술이 예정된 경우 혈소판, FFP(신선동결혈장), Cryoprecipitate(Fibrinogen < 100mg/dL 시)를 투여한다.
- **항응고 요법:** 혈전형 DIC나 손가락/발가락 괴사가 진행되는 경우 혜파린 사용을 고려할 수 있으나, 출혈 위험을 면밀히 평가해야 한다. 일본 등 일부 국가에서는 재조합 트롬보모듈린(Recombinant Thrombomodulin)을 사용하기도 한다.

4.2 간질환과 응고장애: 재평형된 지혈 (Rebalanced Hemostasis)

4.2.1 개념의 전환: 출혈 성향 vs 혈전 성향

전통적으로 간경변 환자의 PT/aPTT 연장과 혈소판 감소는 출혈 위험의 지표로 간주되었다. 그러나 간은 응고인자(Pro-coagulants)뿐만 아니라 항응고인자(Protein C, S, Antithrombin)도 생산한다. 간 기능 저하 시 이 두 가지가 동시에 감소하므로, 실제 체내 지혈 시스템은 출혈과 혈전 사이에서 위태로운 '재평형(Rebalanced)' 상태를 이룬다. 실제로 간질환 환자는 정맥혈전증(VTE)이나 문맥혈전증(PVT)의 위험이 일반인보다 높을 수 있다.⁴⁶

4.2.2 임상 관리 가이드라인 (AASLD/EASL 2022-2023)

- **수술/시술 전 교정:** PT/INR의 경미한 연장을 FFP로 교정하는 것은 권장되지 않는다. FFP 수혈은 INR 교정 효과가 미미할 뿐만 아니라, 문맥압을 상승시켜 오히려 정맥류 출혈 위험을 높이고 폐부종(TACO)을 유발할 수 있다.⁴⁹
- **혈소판 감소증 관리:** 침습적 시술 시 혈소판 수가 50,000/ μ L 이상이면 안전한 것으로 간주한다. 그 미만일 경우 혈소판 수혈이나 TPO 수용체 작용제(Avatrombopag, Lusutrombopag) 사용을 권고한다. 이는 수혈 부작용을 피하면서 효과적으로 혈소판 수를 올릴 수 있는 최신 치료법이다.⁵¹
- **Fibrinogen:** 심한 저하(< 100 mg/dL) 시 Cryoprecipitate 투여가 FFP보다 효과적이다.⁵²

4.3 비타민 K 결핍 및 와파린 역전

비타민 K는 간에서 Factor II, VII, IX, X 및 Protein C, S의 전구체가 활성화되는 데 필요한 Gamma-carboxylation 과정의 조효소이다. 결핍 시 비기능성 단백질(PIVKA)이 생성되어 응고 장애를 유발한다.

4.3.1 와파린(Warfarin) 과량 복용 시 역전 가이드라인

53

와파린은 비타민 K 길항제로 작용한다. 출혈 발생 시 신속한 역전이 필요하다.

- **INR 상승 (>10) but 출혈 없음:** 와파린 중단 및 경구 비타민 K (2.5-5 mg) 투여.
- **주요 출혈(Major Bleeding):** 생명을 위협하는 출혈 시에는 FFP만으로는 교정 속도가 너무 느리다.
 - **1차 치료:** 4-Factor PCC (Prothrombin Complex Concentrate, 예: Kcentra). 응고인자 농축제제로 즉각적인 INR 교정이 가능하다.
 - **병용:** 정맥 주사 비타민 K (5-10 mg IV, 서서히 주입)를 함께 투여하여 지속적인 인자 생성을 유도해야 한다.

4.4 후천성 혈우병 A (Acquired Hemophilia A)

노인, 자가면역질환 환자, 산욕기 여성에서 갑자기 발생하는 드문 질환이다. FVIII에 대한 자가항체가 발생하여 심각한 피하/근육 출혈을 유발한다. 관절 출혈은 드물다는 점에서 선천성 혈우병과 다르다.

- **진단:** 고립성 aPTT 연장 + 혼합 검사에서 교정되지 않음(특히 배양 후).
- **치료:**
 1. **지혈:** FVIII 제제는 항체에 의해 무력화되므로 효과가 없다. 우회 인자(Bypassing Agent)인 **rFVIIa (NovoSeven)** 또는 **aPCC (FEIBA)**를 사용해야 한다. 최근 **Emicizumab**의 사용도 시도되고 있다.
 2. **항체 제거:** 스테로이드, Cyclophosphamide, Rituximab 등을 이용한 면역 억제 요법이 필수적이다.²¹

제5장: 결론 및 미래 전망 (Therapeutic Horizons)

혈액응고장애 분야는 단순한 '결핍의 보충'을 넘어 정밀 의학(Precision Medicine)의 시대로 진입했다.

1. **진단의 정밀화:** 2025 ISTH DIC 점수 체계와 같이 질병의 단계와 표현형을 고려한 진단 기준은 조기 치료 개입을 가능하게 하여 예후를 개선할 것이다. 또한 배양 혼합 검사와 같은 세밀한 진단 기법의 적용은 후천성 질환의 오진을 줄이는 데 핵심적이다.
2. **치료의 혁신:** 혈우병 치료에서 Emicizumab, Fitusiran, Concizumab과 같은 비응고인자 제제들의 등장은 정맥 주사의 부담을 덜고 예방요법의 순응도를 획기적으로 높였다. 이는 환자들에게 '출혈 없는 삶'을 넘어 '질병을 잊고 사는 삶'을 제공하고 있다.
3. **유전자 치료의 상용화:** 단회 투여로 장기간 치료 효과를 내는 유전자 치료제들의 잇따른 승인은 평생 치료라는 혈우병의 개념을 근본적으로 바꾸고 있다. 향후 장기적인 안전성 데이터 축적과 비용 문제 해결이 과제로 남아있다.
4. **간질환 관리의 변화:** '재평형된 지혈' 개념의 확산은 불필요한 혈액 제제 사용을 줄이고, TPO 작용제와 같은 표적 치료를 통해 환자의 안전을 높이는 방향으로 임상 관행을 바꾸고 있다.

임상의와 연구자들은 이러한 급변하는 지식과 가이드라인을 지속적으로 업데이트하여, 환자 개개인의 병태생리에 최적화된 맞춤형 치료 전략을 수립해야 할 것이다.

본 보고서의 분석과 주장은 다음의 연구 자료들에 근거하였다:

1

참고 자료

1. Hemostasis: What It Is & Stages - Cleveland Clinic, 1월 26, 2026에 액세스, <https://my.clevelandclinic.org/health/symptoms/21999-hemostasis>
2. Physiology, Hemostasis - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>

3. Von Willebrand Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459222/>
4. Diagnosis of von Willebrand disease | Blood Advances - ASH Publications, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/9/22/5870/546863/Diagnosis-of-von-Willebrand-disease>
5. Physiology, Coagulation Pathways - StatPearls - NCBI Bookshelf, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>
6. The Clotting Cascade | National Bleeding Disorders Foundation, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.bleeding.org/educational-programs/education/online-education/the-clotting-cascade>
7. Factor XIII Deficiency - StatPearls - NCBI Bookshelf, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557467/>
8. Blood Clotting Disorders: Types, Signs and Treatment - Cleveland Clinic, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16788-blood-clotting-disorders-hypercoagulable-states>
9. Approach to bleeding disorders - causes, pathophysiology and investigations - YouTube, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.youtube.com/watch?v=YCIJciaGe6s>
10. THE APPROACH TO A PATIENT WITH A BLEEDING DISORDER: FOR THE PRIMARY CARE PHYSICIAN - NIH, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3410146/>
11. 10. Prolonged PT or PTT - UCSF Hospitalist Handbook, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://hospitalhandbook.ucsf.edu/10-prolonged-pt-or-qtt/10-prolonged-pt-or-qtt>
12. Overview of Coagulation Disorders - Hematology and Oncology - Merck Manuals, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/coagulation-disorders/overview-of-coagulation-disorders>
13. Isolated Elevation in Prothrombin Time (PT) - The Blood Project, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.thebloodproject.com/isolated-elevation-in-prothrombin-time-pt-2/>
14. Isolated Elevated APTT • LITFL • CCC Haematology, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://litfl.com/isolated-elevated-aptt/>
15. Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! - PMC - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10305031/>
16. Isolated prolongation of activated partial thromboplastin time in intensive care unit patients: a practical diagnostic algorithm and management options, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.ait-journal.com/Isolated-prolongation-of-activated-partial-thromboplastin-time-in-intensive-care,120403,0,2.html>

17. Factor XIII Deficiency Testing | Test Fact Sheet - ARUP Consult, 1월 26, 2026에 액세스, <https://arupconsult.com/ati/factor-xiii-deficiency-testing>
18. Approach to the Diagnosis and Management of Common Bleeding ..., 1월 26, 2026에 액세스, https://profedu.blood.ca/sites/default/files/2020-21_day_3_pre-reading_3_ryd_2012.pdf
19. How does a mixing study distinguish between factor deficiency and inhibition? - Dr. Oracle, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.droracle.ai/articles/275452/how-does-a-mixing-study-distinguish-between-factor-deficiency>
20. Mixing Study, Incubated Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) - Cleveland Clinic Laboratories, 1월 26, 2026에 액세스, <https://clevelandcliniclabs.com/mixing-study-incubated-activated-partial-thromboplastin-time-aptt/>
21. Approach to Bleeding disorders, 1월 26, 2026에 액세스, https://www.tsh.or.th/file_upload/files/3%20Pichika%20Chantrathammachart%20-%20Approach%20to%20bleeding%20disorders.pdf
22. Factor XIII Deficiency: A Review of Biology, Testing, and Treatment - PMC - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12825037/>
23. 086330: Factor XIII - Labcorp, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.labcorp.com/tests/086330/factor-xiii>
24. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6717582/>
25. Hemophilia A Overview: Symptoms, Genetics, Treatments | NBDF, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.bleeding.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-a>
26. Diagnosing Hemophilia - CDC, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.cdc.gov/hemophilia/testing/index.html>
27. Severity Levels of Hemophilia A | Bleeding Disorders, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.bleedingdisorders.com/hemophilia-a/severity>
28. WFH gene therapy guidelines now published! - World Federation of Hemophilia, 1월 26, 2026에 액세스, <https://wfh.org/article/wfh-gene-therapy-guidelines-now-published/>
29. WFH Treatment Guidelines 3ed_Chapter 6 Prophylaxis in hemophilia, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1870.pdf>
30. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>
31. Emicizumab state - of - the - art update - PMC - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9321850/>
32. FDA, ASH Experts Review Newly Approved Therapies in Hemophilia | Pharmacy Times, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-ash-experts-review-newly-approved-therapies-in-hemophilia>

33. NON-FACTOR COAGULATION PRODUCTS WITH AND WITHOUT INHIBITORS TO FVIII AND FIX (October 17, 2025), 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2025/10/Pipeline-Non-factor-coagulation-products.pdf>
34. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial | Blood - ASH Publications, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://ashpublications.org/blood/article/143/14/1355/506683/Emicizumab-prophylaxis-in-infants-with-hemophilia>
35. Press Release: Qfitlia approved as the first therapy in the US to treat hemophilia A or B with or without inhibitors - Sanofi, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2025/2025-03-28-20-07-38-3051637>
36. FDA Approves Novel Treatment for Hemophilia A or B, with or without Factor Inhibitors, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-treatment-hemophilia-or-b-or-without-factor-inhibitors>
37. FDA Approves Concizumab-mtci for Hemophilia Patients Without Inhibitors, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.bleeding.org/news/fda-approves-concizumab-mtci-for-hemophilia-patients-without-inhibitors>
38. FDA Expands Approval of Concizumab-mtci to Include Hemophilia A, B Without Inhibitor Use | Pharmacy Times, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.pharmacytimes.com/view/fda-expands-approval-of-concizumab-mtci-to-include-hemophilia-a-b-without-inhibitor-use>
39. WFH Publishes First Ever Guidelines for Hemophilia AAV Gene Therapy, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.bleeding.org/news/wfh-publishes-first-ever-guidelines-for-hemophilia-aav-gene-therapy>
40. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease - NIH, 1월 26, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12275182/>
41. ASH ISTH NHF WFH Clinical Practice Guidelines on von Willebrand Disease, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/von-willebrand-disease>
42. Introducing the New Definition and Diagnostic Criteria of Disseminated Intravascular Coagulation Released by the International Society on Thrombosis and Haemostasis in 2025 - PubMed, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40829630/>
43. ISTH DIC Score 2025 - Practical-Haemostasis.com, 1월 26, 2026에 액세스,
https://practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formule%20code%20and%20formulae/Formulae/DIC/isth_dic_score_2025.html
44. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025 - PubMed, 1월 26, 2026에 액세스,

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40216223/>
45. ISTH SIC Score 2025 - Practical-Haemostasis.com, 1월 26, 2026에 액세스,
https://practical-haemostasis.com/Clinical%20Prediction%20Scores/Formulae%20code%20and%20formulae/Formulæ/DIC/isth_sic_score_2025.html
46. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis - PubMed, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600006/>
47. Rebalanced hemostasis in liver disease: a misunderstood coagulopathy. - Semantic Scholar, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.semanticscholar.org/paper/60bbadc6df7d6758caaf4e6258212958b84d4d1b>
48. Cirrhotic coagulopathy: A rebalanced hemostasis - Cleveland Clinic Journal of Medicine, 1월 26, 2026에 액세스, <https://www.ccjm.org/content/89/9/523>
49. Advances in the prevention and management of procedural bleeding in patients with cirrhosis - PMC - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12507928/>
50. The Bleeding Edge: Managing Coagulation and Bleeding Risk in Patients with Cirrhosis Undergoing Interventional Procedures - PMC - PubMed Central, 1월 26, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11593119/>
51. How to manage hemostasis in patients with liver disease during interventions, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://ashpublications.org/hematology/article/2023/1/274/506405/How-to-manage-hemostasis-in-patients-with-liver>
52. Peri-Procedural Management of Bleeding Risk in Cirrhosis - AASLD, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.aasld.org/liver-fellow-network/core-series/clinical-pearls/peri-procedural-management-bleeding-risk-cirrhosis>
53. Anticoag Reversal Guidelines - Johns Hopkins Medicine, 1월 26, 2026에 액세스,
https://www.hopkinsmedicine.org/-/media/suburban-hospital/documents/for-physicians/anticoagulation_reversal_guide.pdf
54. Anticoagulation Reversal Guideline for Adults - American Heart Association, 1월 26, 2026에 액세스,
https://www.heart.org/-/media/files/professional/quality-improvement/hemorrhagic-stroke/hemorrhagic-stroke-toolkit-page/5_18_2021/anticoagulation-reversal-guideline-for-adults-5182021.pdf
55. Coagulation - Wikipedia, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>
56. Clinical and laboratory approaches to the diagnosis of acquired bleeding disorders, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://arup.utah.edu/media/menon-hemepath4-2025/lecture-slides.pdf>
57. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease: Guidelines for Primary Care - AAFP, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/1201/p1261.html>
58. Types of von Willebrand disorder | The Haemophilia Society, 1월 26, 2026에 액세스,

<https://haemophilia.org.uk/bleeding-disorders/von-willebrand-disease/types-of-von-willebrand-disease/>

59. ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) - MDCalc, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.mdcalc.com/calc/10203/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>
60. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Evidence and clinical consequences, 1월 26, 2026에 액세스,
https://www.researchgate.net/publication/43183244_Rebalanced_hemostasis_in_patients_with_liver_disease_Evidence_and_clinical_consequences
61. Warfarin reversal | Australian Red Cross Lifeblood, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.lifeblood.com.au/health-professionals/clinical-practice/clinical-indications/warfarin-reversal>
62. Issuance of Priority Review Voucher; Rare Pediatric Disease Product; ALHEMO (concizumab-mtci) - Federal Register, 1월 26, 2026에 액세스,
<https://www.federalregister.gov/documents/2025/01/15/2025-00750/issuance-of-priority-review-voucher-rare-pediatric-disease-product-alhemo-concizumab-mtci>