혈액응고인자 제제와 지혈제

김재현

대한적십자사 혈액수혈연구원

Blood Coagulation Products and Other Hemostatic Agents

Jaehyun Kim, Ph.D.

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, Wonju, Korea

Normal hemostasis is achieved by the concerted interactions of vascular endothelial cells, platelets, and plasma coagulation factors. The blood coagulation mechanism involves the regulated sequence of proteolytic activation of a series of blood coagulation zymogen factors. Some of these blood coagulation factors, either purified from human plasma or produced by recombinant DNA technologies, are used to treat patients with congenital or acquired deficiencies in coagulation factors. Furthermore, blood coagulation products are used for perioperative coagulation management and tocal hemostatic agents to help control bleeding during surgery. Thus, the coagulant blood products have great medical importance to treat life-threatening bleeding disorders and serious medical conditions. This review provides an overview and summarizes the clinical use of coagulant blood products. (**Korean J Blood Transfus** 2021;32:11-21)

Key words: Clotting factors, Coagulant blood factors, Plasma-derived medicinal products, Recombinant DNA technologies, Indications

서론

혈액응고 과정은 혈액응고에 관여하는 다양한 인자들이 매우 복잡하게 상호 연결된 순차적인 작용에 의해 이루어지고 있다. 1954년 국제혈액응고인자명명위원회(International Committee for the Nomenclature of Blood Clotting Factors)에서는 혈액응고에 관여하는 다양한 인자들의 표기방법을 로마 숫자로 통일하기로 하여[1], 혈액응고 제

1인자부터 제13인자까지 명명되었고 과거에 혈액응고 제6인자로 명명되었던 인자는 이후에 활성화된 혈액응고 제5인자인 것으로 밝혀져 현재는 혈액응고 제6인자를 제외한 12개의 인자가 존재한다(Table 1). 이들 인자의 대부분은 혈장내에서 비활성인 전구체(precursor) 단백질 상태로 존재하며 순차적인 활성화에 따라 혈액응고에 관여한다.

혈액응고인자의 순차적인 활성화에 따른 혈액응고 기전은 1964년 Macfarlane [2]에 의해 처음으

Received on November 21, 2020. Revised on January 4, 2021. Accepted on February 15, 2021

Correspondence to: Jaehyun Kim, Ph.D.

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, 50 Hyeoksin-ro, Wonju 26465, Korea

Tel: 82-33-811-0221, Fax: 82-33-811-0240, E-mail: kimjh@redcross.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-156X>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2021 The Korean Society of Blood Transfusion

Table 1. Coagulation factors and von Willebrand factor

Factor	Synonym	MW (kDa)	Con. (mg/L)	Half-life (hours)
I	Fibrinogen	340	3000	100 ~ 150
II	Prothrombin	71.6	150	50 ~ 80
V	Proaccelerin	350	7	12 ~ 36
VII	Proconvertin	50	0.5	4 ~ 6
VIII	Antihemophilic factor	330	0.3	12 ~ 15
IX	Christmas factor	57	5	18 ~ 30
X	Stuart-Prower factor	58.8	10	25 ~ 60
XI	Plasma thromboplastin antecedent	80	5	40 ~ 80
XII	Hageman factor	80	40	50 ~ 70
XIII	Fibrin-stabilizing factor	320	30	150
vWF	von Willebrand factor	220	10	8 ~ 12

The most common synonyms are listed. Factor III (tissue factor) and factor IV (calcium ions) have been omitted. There is no factor VI.

Abbreviations: MW, molecular weight; Con., concentration.

로 보고되었으며, 내인성경로(intrinsic pathway)와 외인성경로(extrinsic pathway)가 있다. 혈관벽이 손상을 받아 혈관 내피세포에서 혈액응고 제3인자(coagulation factor III, FIII)인 조직인자(tissue factor, TF)가 발현되면 조직인자는 혈액내의 혈액응고 제7인자(coagulation factor VII, FVII)와 급속히 결합하여 혈액응고인자의 순차적인 활성화가 시작되고 결국 피브리노겐이 피브린으로 전환되어 최종적으로 피브린응괴(fibrin clot)를 형성하게 된다(Fig. 1).

혈액응고인자 제제는 지난 수십 년 동안 선천적 또는 후천적으로 혈액응고 인자가 결핍된 환자의 임상적 상황에서 부족한 인자를 보충해 주는 보충요법(replacement therapy)과 정기적인 투여를 통해 출혈을 예방하는 일상적 예방요법(prophylactic therapy)의 수단으로 사용되었고, 특정 질병의 경우 사용할 수 있는 유일한 치료제인 경우도 있다. 이에 혈액응고 제8인자(coagulation factor VIII, FVIII), 혈액응고인자 제9인자(coagulation factor IX, FIX)

Fig. 1. Schematic representation of the coagulation cascade.

등은 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 필수약품목록(Model List of Essential Medicines, EML)에 등재되어 있다.

혈액응고인자 제제를 원재료(source material)로 구분하면 사람의 혈장을 원재료로 한 혈장유래(plasma-derived) 제제와 유전자재조합 기술을 활용하여 제조된 유전자재조합(recombinant) 제제가 있다. 혈장유래 혈액응고인자 제제는 1965년 Pool과 Shannon [3]에 의해 FVIII 등이 포함되어 있는 동결침전물(cryoprecipitate)의 발견으로 1960년대 후반부터 대규모로 수집된 사람의 혈장으로부터 FVIII 및 FIX의 분리·정제가 가능해졌으며, 유전자재조합 제제는 1992년 최초로 유전자재조합 혈액응고 제8인자(recombinant FVIII, rFVIII) 제품인 Recombinate (Takeda, Tokyo, Japan)가 상용화된 이후 유전자재조합 혈액응고 제9인자(recombinant FIX, rFIX), 활성화된 형태의 유전자재조합 혈액응고 제7인자(recombinant activated coagulation

factor VII, rFVIIa)등이 상용화되어 있다[4].

최근 단백질 정제, 분자분리 및 유전자재조합 기술의 발전은 혈액응고 및 지혈과 관련된 치료 단백질의 다양화를 가능하게 하였으며, 이들의 치료적 가치는 의문의 여지가 없게 되었다. 본 중설에서는 혈액응고인자 제제 및 지혈제에 대한 총괄적인 개요와 적응증 등을 정리하여 혈액응고인자 제제와 지혈제 사용에 대한 임상적 이해와 의료적 판단에 도움을 주고자 하였다.

본 론

WHO가 권고하는 혈액응고인자 관련 의약품의 적응증은 Table 2와 같으며[5], 현재 국내에서 규제당국의 시판허가를 받아 공급되고 있는 혈액응고인자 관련 의약품은 혈액인자인자 제제 17종을 포함하여 프로트롬빈 복합체 등 약 24종의 의약품이 있다(Table 3).

Table 2. Blood coagulation medicinal products and clinical applications

Factor	Fraction process and product source	Main indications
Fibrinogen	Cryoprecipitate, Fraction I	Fibrinogen deficiency
Factor VII	Cryo-poor plasma, Recombinant	Factor VII deficiency
Factor VIII	Cryoprecipitate, Fraction I, Recombinant	Hemophilia A
Factor IX	Cryo-poor plasma	Hemophilia B
Factor XI	FFP	Hemophilia C (factor XI deficiency)
Factor XIII	Cryoprecipitate	Factor XIII deficiency
von Willebrand factor	Cryoprecipitate	von Willebrand factor deficiency (type 3 and severe forms of type 2)
Prothrombin Complex Concentrate (PCC)	Cryo-poor plasma	Complex liver diseases; warfarin or coumarin derivatives reversal
Activated PCC (aPCC)	Cryo-poor plasma	Hemophilia with anti-factor VIII (or factor IX) inhibitors
Fibrin sealant	N/A	Topical hemostatic/healing/sealing agent (surgical adjunct)

Adapted and modified from reference [5].

Abbreviations: FFP, fresh-frozen plasma; PCC, prothrombin complex concentrate; N/A, not applicable.

1. 혈액응고 제8인자 및 폰빌레브란트 인자

FVIII은 간에서 6개의 도메인(A1-A2-B-A3-C1-C2)으로 구성된 2,332개의 아미노산으로 이루어진 330 kDa의 단일 폴리펩타이드 사슬로 합성된 후 변형과정을 거쳐 혈장에서는 불활성 상태의 당단백질로 1개의 heavy chain (A1-A2 도메인)과 1개의 light chain (A1-C1-C2 도메인)으로 구성된 280 kDa의 이질 이량체단백질(heterodimeric protein) 형태로 존재한다[6]. 혈장내에 존재하는 FVIII은 생체내에 존재하는 다른 단백질에 비해 분자

량이 매우 큰 단백질이고 혈액응고에 관여하는 특성 때문에 매우 불안정한 성질을 갖고 있다. 그러나 혈장내에서 FVIII은 폰빌레브란트인자(von Willebrand factor, vWF)와 결합되어 안정한 복합체로 순환되고 있다.

의약품으로서 FVIII은 FVIII의 선천적 결핍으로 인한 X 염색체 연관질환인 혈우병 A (hemophilia A)에 의한 출혈의 치료 및 예방에 사용된다. 혈우병 A는 전 세계적으로 인구 약 5,000명 당 1명의 비율로 나타나는 선천적인 유전성 질환이다[6,7]. 한국혈우재단에 따르면 우리나라에서는 2019년

Table 3. Clotting factors, coagulant blood products, and other hemostatics available in Korea

Product	Brand Name	Characteristics	Manufacturer
Factor VIII	GreenMono	Plasma-derived	GC Pharma (Korea)
	ETBI	Plasma-derived	SK Plasma (Korea)
	GreenGene F	Recombinant	GC Pharma (Korea)
	Kogenate FS	Recombinant	Bayer (Germany)
	Adavate	Recombinant	Takeda (Japan)
	Adynovate	Recombinant, Half-life extended	Takeda (Japan)
	Xyntha Solofuse	Recombinant	Pfizer (USA)
	ELOCTATE	Recombinant, Half-life extended	Sanofi (France)
	AFSTYLA	Recombinant, single-chain product	CSL Behring (USA)
Factor IX	FACNYNE	Plasma-derived	GC Pharma (Korea)
	BeneFIX	Recombinant	Pfizer (USA)
	Rixubis	Recombinant	Takeda (Japan)
	IDELVION	Recombinant, Half-life extended	CSL Behring (USA)
	Alprolix	Recombinant, Half-life extended	Sanofi (France)
Factor VII	NovoSeven RT	Recombinant, Activated FVII	Novo Nordisk (USA)
Factor I	GCC-FIBROBOGEN	Plasma-derived	GC Pharma (Korea)
von Willebrand Factor	IMMUNATE	Plasma-derived	Baxter (USA)
Prothrombin complex	FEIBA	Plasma-derived	Takeda (Japan)
Bispecific antibody	Hamlibra	Recombinant, emicizumab	Roche (Swiss)
Fibrin sealant	Greenplast Q	Plasma-derived	GC Pharma (Korea)
	Beriplast P	Plasma-derived	CSL Behring (USA)
	Tisseel	Plasma-derived	Baxter (USA)
	TachoSil	Plasma-derived	Takeda (Japan)
	Floseal	Plasma-derived	Baxter (USA)

12월 31일 기준으로 전국에 2,509명의 혈우병 환자가 있으며 이중 혈우병 A 환자가 1,746명으로 전체의 69.6%를 차지하고 있다.

1970년대와 80년대 혈장유래 FVIII로 인한 감염사고가 빈번해지자 유전자재조합 기술을 활용한 FVIII 제품의 생산 가능성에 관심이 집중되었다. 1984년 FVIII의 유전자 구조가 밝혀졌고[8], 이후 FVIII의 cDNA 클론이 분리되어 조직배양을 통해 사람 FVIII의 분리·정제가 실현되었다. 관련 제약회사에서는 유전자재조합 혈액응고 제8인자(recombinant FVIII, rFVIII) 제품의 정제, 표준화 및 대량 생산에 성공, 현재 국내외 허가를 받고 시판 중에 있다. 현재 선진국에서는 rFVIII를 많이 사용하고 있으나, 개발도상국에서는 경제적인 이유로 인하여 아직도 혈장유래 FVIII를 많이 사용하고 있다[9]. 우리나라의 경우 처방량 기준으로 관련 의약품 사용현황은 2019년 12월 31일 기준으로 혈장유래 FVIII이 50,683,000 IU가 사용되었고, rFVIII은 240,403,000 IU가 사용되어 rFVIII의 사용이 약 5배 많았다.

vWF는 혈관의 내피세포(endothelium), 골수의 거핵구(megakaryocyte) 및 내피하 결합조직(subendothelial connective tissue)에서 발현된 2,050개의 아미노산으로 구성된 단량체(monomer) 단백질이 혈장내에서 집합하여 불균일한 다량체(multimer) 형태로 존재하고 분자량이 20,000 kDa 이상인 매우 큰 당단백질이다[10].

혈장유래의약품(plasma-derived medicinal product, PDMP)로서 vWF 제제는 혈장의 동결침전물로부터 분리·정제되고, 혈장내에서 FVIII이 vWF와 복합체 형태로 존재하기 때문에 대부분의 경우 vWF 제제는 FVIII을 같이 포함하고 있다[11]. 혈장유래의 vWF는 vWF의 결핍 또는 기능 저하에 의한 유전성 출혈질환인 폰빌레브란트병(von Willebrand disease, VWD)에 적용한다.

2. 혈액응고 제9인자

FIX은 간세포에서 합성되어 415개의 아미노산으로 구성된 약 58 kDa의 단일사슬 단백질로 사람의 혈장속에는 약 5 mg/L의 농도로 존재하며, 증상이 심한 혈우병 B 환자에서 발생할 수 있는 자연적인 출혈을 예방하기 위해 주 2회 25~40 IU FIX/Kg을 투여한다[12].

사람의 혈장에서 고순도로 FIX을 분리·정제하는 기술은 1989년 후반에 개발되었으며[13], 오늘날 대부분의 혈장유래 FIX은 동결침전물결핍 혈장(cryo-poor plasma)로부터 이온교환, 친화크로마토그래피 등을 포함한 크로마토그래피 공정을 통해 분획되어 제조된다[14]. 그러나 여전히 현재 시판되고 있는 혈장유래 FIX 제제, 특히 제조과정 상 헤파린-친화크로마토그래피 단계 없이 제조된 제제에는 FIX 이외의 단백질이 다수 포함되어 있다. 과거에는 혈우병 B 환자에서 출혈의 조절 및 예방을 위해 혈장유래 FIX 제제를 포함하여 프로트롬빈 복합체 농축물(prothrombin complex concentrate, PCC), 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)등을 사용하였으나 최근에는 활성화된 형태의 유전자재조합 FIX (recombinant activated coagulation factor IX, rFIXa) 제품을 많이 사용하고 있다.

3. 혈액응고 제7인자

FVII은 비활성 상태인 효소전구체(zymogen) 형태로 간에서 합성되는 50 kDa의 비타민 K 의존성 당단백질로 사람의 혈장에는 0.5 mg/L 가 함유되어 있어 다른 비타민 K 의존성 응고인자에 비해 농도가 약 10배 정도 낮으며 반감기는 4~6 시간으로 매우 짧다[15]. 사람의 혈장내에는 효소전구체 형태의 FVII 과 활성화된 형태의 FVII (FVIIa) 등 두가지 형태의 FVII이 존재하는데, 대부분은

비활성화 상태인 FVII 형태로 존재한다. 조직 손상에 따라 조직으로부터 유리된 인지질과 당단백질의 복합체인 조직인자 또는 조직 트롬보플라스틴(tissue thromboplastin)이라 명명되는 혈액응고 제3인자에 의해 혈장내의 FVII는 FVIIa로 전환되고 FVIIa는 다시 조직인자와 결합하여 형성된 TF/FVIIa 복합체는 칼슘이온 존재 하에 FX를 FXa로 전환시키는 효소 역할을 한다[16]. 의약품으로서 FVIIa는 선천적 FVII 결핍 환자 및 FVIII 또는 FIX에 대한 항체를 가진 혈우병 환자의 출혈 조절에 사용한다. 혈장유래의 FVIIa는 동결침전물결핍 혈장으로부터 음이온교환 크로마토그래피 와 FVII에 대한 단클론항체를 이용한 면역친화 크로마토그래피 등을 조합하여 분리·정제한다[16]. 유전자 재조합으로 제조하여 활성화된 FVII (rFVIIa)으로 상용화되어 있는 제품으로는 NovoSeven RT (Novo Nordisk Pharmatech A/S, Køge, Demark), SevenFact (HEMA Biologics, Louisville, KY, USA)등이 있다. 이들 rVIIa는 FVII 제제의 적응증을 갖는 환자의 출혈 조절에 가장 널리 사용되고 있으나 짧은 반감기로 인한 반복적인 투여와 상당한 고가인 약제비는 문제점으로 남아있다.

4. 혈액응고 제11인자 및 제13인자

혈장유래의 혈액응고 제11인자(coagulation factor XI, FXI)은 혈우병 C (hemophilia C) 또는 로젠탈증후군(Rosenthal syndrome) 이라고도 알려져 있는 유전성 제11인자 결핍증(FXI-deficiency) 환자에서 외상이나 수술 등에 의해 유발된 출혈을 관리하기 위해 사용된다[17]. 그러나 현재의 진단 기술로는 유전성 제11인자 결핍증 환자의 혈장속에 포함되어 있는 FXI 인자의 농도와 출혈경향을 정확하게 예측할 수 없다. 따라서 경우에 따라 불필요하게 FXI를 보충하여 혈전증 발생 위험을 높이거나, 반대로 적절한 FXI 보충요법이 시행되지

않아 환자 수술 도중 치명적 출혈이 발생할 가능성도 있어 의료현장에서는 딜레마 상황이 종종 발생한다[18].

혈장유래의 혈액응고 제13인자(coagulation factor XIII, FXIII)의 경우에는 전세계적으로 인구 100~300만명 중 1명 정도로 발병하는 희귀질환인 제13인자 결핍증(FXIII-deficiency) 환자의 출혈관리를 위해 사용한다[19].

의약품으로서 혈장유래의 FXI나 FXIII는 현재 일부 국가에서만 사용이 가능하고 유전자 재조합 기술을 이용한 이들 단백질의 상업적인 생산에 대한 연구개발이나 투자도 미비한 상황에서 2020년 8월에 Novo Nordisk Inc (Plainsboro, NJ, USA)에서 개발한 Tretten 이란 상품명의 유전자 재조합 FXIII A-subunit이 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 받았다. 그러나 현재 대부분의 국가에서는 제11인자 결핍증에 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)을 그리고 제13인자 결핍증에는 FFP 및 동결침전제제(cryoprecipitate)를 사용하고 있다.

5. 피브리노겐

피브리노겐(fibrinogen)은 간에서 합성되는 340 kD의 당단백질로 A α , B β , γ 폴리펩타이드 사슬이 이황화결합을 통해 (A α -B β - γ)₂의 형태를 이루고 있다. 수용성 단백질인 피브리노겐은 트롬빈에 의해 아미노 말단의 α , β 사슬이 절단되어 불용성의 피브린(fibrin)으로 전환되어 혈소판과 함께 안정한 응혈괴(blood clot)을 형성함으로써 지혈작용에 관여한다[20,21].

사람의 혈장에서 분리·정제된 피브리노겐은 선천성 무피브리노겐혈증(congenital afibrinogenemia), 이상피브리노겐혈증(dysfibrinogenemia), 저피브리노겐혈증(hypofibrinogenemia) 환자의 출혈성소인(hemorrhagic diathesis)에 대한 보충요법으로 사용한

다[22]. 일반적으로 혈장 유래의 피브리노겐농축액(fibrinogen concentrate)은 냉에탄올 분획법에 의한 혈장분획제 제조과정 중 동결침전물로부터 분리·정제되며, 분획과정에서 FVIII의 분획과 경쟁적 관계에 있어 전세계적으로 피브리노겐의 생산·공급량은 많지 않은 실정이다[12]. 상용화된 혈장유래 피브리노겐농축액은 대표적으로 RiaSTAP (CSL Behring, King of Prussia, PA, USA)

등의 제품이 있으며, 우리나라에서도 GC녹십자(Yongin-si, Korea)에서 파이프르노젠-주 라는 상품명으로 생산·공급하고 있다.

6. 프로트롬빈 복합체 농축물

프로트롬빈 복합체 농축물(prothrombin complex concentrate, PCC)은 4-factor PCC (4F-PCC)와 3-factor PCC (3F-PCC) 그리고 activated PCC (aPCC)로

Table 4. Comparison of the prothrombin complex concentrates, activated prothrombin complex concentrate, and activated recombinant factor VII

Product	Major components	Indications	Advantages	Disadvantages
PCCs			Relatively inexpensive	Inferior efficacy compared to aPCC
3F-PCC	Nonactivated FII, FIX, FX	Hemophilia B		Potentially thrombogenic
4F-PCC	Nonactivated FII, FVII, FIX, and FX	Warfarin reversal		High frequency of infusion-related adverse events
aPCC (FEIBA)	Activated FVII, nonactivated FII, FIX, and FX	Hemophilia A & B with inhibitors	More effective than PCCs Long half-life compared to rFVIIa Cost advantage over rFVIIa	Unpredictable hemostatic response Potentially thrombogenic Trace amounts of FVIII leading to anamnesis of the inhibitor Possibility of transmission of human viruses No established laboratory assay to monitor efficacy and optimal dosing
rFVIIa	rFVIIa	FVII deficiency	No anamnestic response No risk of transmission of human virus	Unpredictable hemostatic response Potentially thrombogenic No established laboratory assay to monitor efficacy and optimal dosing Short half-life making rFVIIa less convenient than aPCC

Abbreviations: PCCs, prothrombin complex concentrates; 3F-PCC, three-factor prothrombin complex concentrate; 4F-PCC, four-factor prothrombin complex concentrate; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant activated coagulation factor VII.

구분된다. 4F-PCC는 혈액응고 제2인자(coagulation factor II, FII), FVII, FIX 및 혈액응고 제 10인자(coagulation factor X, FX)를 포함하고 있으며, 3F-PCC는 4F-PCC에 포함된 혈액응고인자 중 FVII를 제외한 3가지 혈액응고인자를 포함하고 있다. aPCC는 비활성화 상태의 비타민 K 의존성 혈액응고인자가 포함되어 있는 4F-PCC나 3F-PCC와는 달리 4종의 비타민 K 의존성 혈액응고인자 중 주로 FVII이 활성화된 상태(FVIIa)로 존재하고 포함된 FX도 일부 활성화된 상태(FXa)로 존재한다(Table 4). PCC 및 aPCC는 대규모로 수집된 혈장의 동결침전물결핍혈장(cryo-poor plasma)으로부터 DEAE cellulose 흡착과 이온교환 크로마토그래피를 이용한 분획과정을 통해 제조된다[23].

원래 PCC는 제9인자결핍증(FIX deficiency) 또는 크리스마스병(Christmas disease)라고도 불리는 혈우병 B (hemophilia B)에 의한 출혈의 치료 및 예방을 위한 FIX의 공급을 위해 개발되었다[24]. 이후 후천성 혈우병 A (acquired hemophilia A, AHA) 또는 FVIII에 대해 중화 자가항체가 생성된 혈우병 A 환자를 위해 FVIII의 응고기전을 우회하는 우회치료(bypassing therapy)에 PCC가 사용되었다. 그러나 현재에 이러한 우회치료는 상당 부분 고도로 정제된 혈장유래의 FIX 제제, 유전자재조합 FIX (rFIX) 및 활성화된 유전자재조합 FVII (rFVIIa) 등으로 대체되었다. 오늘날 PCC는 주로 경구용 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist, VKA) 또는 직접적으로 응고인자를 억제하는 경구용 항응고제(direct acting oral anticoagulants, DOAC)등 OAC (oral anticoagulants)을 복용하는 환자의 출혈관리를 위해 많이 사용되고 있다[25].

심정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT)과 폐색전증(pulmonary embolism, PE)을 포함하는 정맥혈전색전증(venous thrombo-embolism, VTE) 및 비판막성 심장세동(nonvalvular atrial fibrillation, NVAf)

환자에 있어서 뇌졸중 및 색전증의 예방 및 치료를 위해서는 와파린(warfarin) 등의 VKA 또는 apixaban 등과 같은 비-비타민 K 경구용 항응고제인 New Oral Anticoagulant (NOAC)를 적용하나 [26,27], 약물의 항응고 효과에 따라 출혈위험도 함께 증가하는 문제가 따른다. 따라서 OAC 복용 중 발생한 출혈에 대한 관리 전략으로 PCC는 와파린 같은 혈액응고제제를 길항하기 위한 역전제(reversal agent)로 사용할 수 있으며, 통제가 어려운 출혈 등의 응급상황에서는 특히 중요하다.

혈장유래 PCC의 대표적인 제품으로는 Octaplex (Octapharma AG, Wien, Austria), Beriplex P/N (CSL Behring, King of Prussia, PA, USA), Prothromplex (Takeda, Tokyo, Japan) 등이 있으며 aPCC의 대표적인 제품으로는 웨이바 (FEIBA, Takeda, Tokyo, Japan)가 있다. 이 중 웨이바는 국내에 수입되어 시판이 되고 있으며, 최근에는 혈장유래의 제품은 아니지만 웨이바의 대체품으로 FIXa와 FX에 동시에 결합하는 이중특이항체(bispecific antibody) 기술이 적용된 emicizumab (제품명, Hemilibra)이 Roche (Basel, Swiss)에서 개발되어 2017년 FDA의 승인을 득하고 국내에는 2020년 1월 식품의약품안전처로부터 항체를 보유한 혈우병 A에 대한 예방요법제로 시판 허가를 받아 수입·판매되고 있다.

7. 피브린 실란트

수술 등 출혈이 발생하는 과정에서 국소지혈, 조직접합, 상처치유의 보조 목적등으로 사용되는 피브린 실란트(fibrin sealant)는 혈액응고기전의 마지막 단계를 모방하여 출혈부위에 혈전을 축적하도록 개발되어 있다. 일반적으로 피브린 실란트는 사람의 혈장에서 분리한 피브리노겐 농축액과 트롬빈 및 CaCl₂ 용액이 포함되어 있는 세트 구성되어 있고, 사용 시에는 두세트의 약제가 동시에 같은 비율로 섞이며 도포부위에서 혈전이

형성되도록 고안되어 있다. 일부 상용화된 제품에는 피브린 단량체(fibrin monomer)의 교차결합(cross-link)과 안정화를 위해 피브리노겐 세트에 FXIII을, 그리고 플라스민에 의해 혈전이 분해되는 것을 억제하기 위해 아프로티닌(aprotinin)을 포함시킨 제품도 있다[28]. 현재 시판되고 있는 혈장유래의 피브린 실란트는 타코실(TachoSil, Takeda, Tokyo, Japan), 티쉴(Tisseel, Baxter, Deerfield, IL, USA), 베리플라스트피(Beriplast P, CSL Behring, King of Prussia, PA, USA), 플로실 헤모스태틱 매트릭스(Floseal Hemostatic Matrix, Baxter, Deerfield, IL, USA)등이 있다.

결론

혈우병 환자에 대한 최적의 치료방법으로 WHO 및 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia, WFH)에서는 정기적인 투여를 통해 혈중 혈액응고인자의 활성도를 일정수준 유지하도록 하는 예방요법을 권고[29]하고 있어 세계적으로 혈액응고인자 제제의 사용량은 증가추세에 있다. 단백질 정제와 분자적 분리기술 및 유전자재조합 기술의 발전은 의학적으로 매우 유용하게 사용되고 있는 혈액응고인자 제제의 다양화를 가능하게 하였다. 또한 혈우병에 대한 신개념 치료제로 유전자치료요법(gene therapy), 이중항체(bispecific antibodies), 항조직인자 단백질에 대한 항체(anti-tissue factor protein inhibitor antibody, anti-TFPI Ab) 등 비인자(non-factor) 응고제제가 개발 중에 있거나 최근 규제기관의 승인을 받았으나[30] 현재로서는 혈우병을 포함하여 혈액응고인자 제제가 적용되는 많은 질병의 경우 현재 이 제제를 대체할 만한 안전하고 효과적인 대체제가 없는 경우가 많고 의료현장에서 학술논문, 사용경험 등을 기반으로 환자별 질병 특성을 감안하여 사용하는

허가초과사용(off-label use) 처방도 이루어지고 있다. 오늘날 rFVIII, rFVIIa, rFIX 등의 유전자재조합 혈액응고인자 제제가 상용화되어 있으나 여전히 혈장유래의 혈액응고인자 제제도 많이 사용되고 있다. 혈장유래의 혈액응고인자 제제는 인체 유래의 병원체와 관련하여서 제조과정 중 바이러스 제거 및 불활화 과정을 통해 안전하게 제조되고 있으나, 수백명에서 수천명의 공혈자 혈장을 수집하여 한 제품단위(lot)로 제조되기 때문에 감염성 질환 및 면역학적 부작용이 발생하지 않는다고 100% 보장할 수는 없다. 또한 한정된 자원인 사람의 혈장을 원재료로하여 제조되므로 혈액응고인자 제제의 남용은 해당 의약품의 제조 및 공급에 장애를 초래할 수 있기 때문에 의료현장에서는 올바른 적응증과 과학적 근거에 기반하여 환자별 특성에 따른 위험성과 유익성을 고려하여 혈액응고인자 제제를 안전하고 적절하게 사용해야 할 것이다.

요약

정상적인 지혈은 혈관의 내피세포, 혈소판 및 혈장속에 포함되어 있는 혈액응고인자의 3가지 요소에 의해 일어나고 혈액응고인자는 비활성 상태의 효소전구체 상태에서 순차적인 활성화에 따라 혈액응고에 관여한다. 이들 혈액응고인자 중 일부는 사람의 혈장에서 분리하거나 유전자재조합 기술로 혈액응고인자 제제로 제조되어 선천적 또는 후천적으로 혈액응고인자가 결핍된 환자의 치료를 위해 사용된다. 또한 혈액응고인자 제제는 수술기(periooperative) 혈액응고 관리 및 수술과정 중 출혈조절을 위한 국소 지혈용으로도 사용된다. 따라서 혈액응고인자 제제는 생명을 위협하는 출혈장애 및 심각한 의학적 상태의 치료를 위해 매우 중요한 의학적 가치를 가지고 있다. 본

종설에서는 혈액응고인자 제제에 대한 총괄적인 개요와 임상적 사용에 대해 정리하였다.

References

1. Wright IS. Nomenclature of blood clotting factors; acceptance by the International Committee on nomenclature of four factors, their characteristics and international number. *Can Med Assoc J* 1958;80:659-61
2. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 1964;202:498-9
3. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965; 273:1443-7
4. Kingdon HS, Lundblad RL. An adventure in biotechnology: the development of haemophilia A therapeutics-- from whole-blood transfusion to recombinant DNA to gene therapy. *Biotechnol Appl Biochem* 2002;35:141-8
5. World Health Organization. WHO Technical Report Series No 941. Annex 4. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Geneva: World Health Organization, 2007
6. Vehar GA, Keyt B, Eaton D, Rodriguez H, O'Brien DP, Rotblat F, et al. Structure of human factor VIII. *Nature* 1984;312:337-42
7. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol* 1998;59:288-94
8. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312: 326-30
9. Kim MJ, Burnouf T. The current global status and production trends of plasma fractionation. *Korean J Blood Transfus* 2017;28:113-25
10. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 2009;113:5049-57
11. Clifton JG, Huang F, Kovac S, Yang X, Hixson DC, Josic D. Proteomic characterization of plasma-derived clotting factor VIII-von Willebrand factor concentrates. *Electrophoresis* 2009; 30:3636-46
12. Burnouf T. Recombinant plasma proteins. *Vox Sang* 2011;100:68-83
13. Burnouf T, Michalski C, Goudemand M, Huart JJ. Properties of a highly purified human plasma factor IX:c therapeutic concentrate prepared by conventional chromatography. *Vox Sang* 1989; 57:225-32
14. Gaso-Sokac D, Josic D. The role of proteomics in plasma fractionation and quality control of plasma-derived therapeutic proteins. *Blood Transfus* 2010;8 Suppl 3(Suppl 3):s86-91
15. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. A plasma proteolysis pathway comprising blood coagulation proteases. *Oncotarget* 2016;7:40919-38
16. Tomokiyo K, Yano H, Imamura M, Nakano Y, Nakagaki T, Ogata Y, et al. Large-scale production and properties of human plasma-derived activated Factor VII concentrate. *Vox Sang* 2003;84:54-64
17. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:84-7
18. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol* 2016;9:629-37
19. Schroeder V, Kohler HP. Factor XIII deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:632-41
20. Doolittle RF. Fibrinogen and fibrin. *Sci Am* 1981;245:126-35
21. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited

- disorders of fibrinogen. *Haemophilia* 2008;14: 1151-8
22. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008;14:671-84
23. Josic D, Hoffer L, Buchacher A. Preparation of vitamin K-dependent proteins, such as clotting factors II, VII, IX and X and clotting inhibitor protein C. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;790:183-97
24. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007; 370:439-48
25. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76: 594-622
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
27. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808
28. Orthner CL, Ralston AH, Gee D, Kent R, Kolen B, McGriff JD, et al. Large-scale production and properties of immunoaffinity-purified human activated protein C concentrate. *Vox Sang* 1995; 69:309-18
29. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73:691-701
30. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood* 2019;133:389-98