

Antiphospholipid Syndrome 산모에서 출산 1례

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

이호열 · 서정호 · 이상원 · 이영기 · 고민환 · 이태형

마리아블임클리닉

이 성 구

서 론

습관성 유산은 연속 3회 또는 그 이상의 반복된 자연 임신소실을 말하며, 그 발생빈도는 가임기 여성의 2-5%라고 보고되어 있다. 이들중 절반이 유전적, 호르몬, 감염, 해부학적 요인으로 그 원인을 설명할 수 있으며, 설명할 수 없는 것들중 80% 정도에서 면역학적 요인이 원인으로 생각된다.¹⁾

항 인지질 항체는 항 인지질 항체와 관련된 인지질 의존성 용고검사 시간 즉, APTT 혹은 Russel viper venom의 연장, 혈전증, 혈소판 감소증, 태아손실등으로 특징지워지며, 항 인지질 항체와 연관되어 한개이상의 특징적인 임상증상을 동반하는 경우를 antiphospholipid 증후군이라고 말하며, 저자들은 4차례 자연유산의 기왕력을 가진 항 인지질 항체 양성 산모에서 heparin 과 aspirin을 임신기간 내내 투여하여 성공적인 출산을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○희, 31세

월경력 : 초경은 15세, 주기는 불규칙적이며, 출혈량은 중정도, 지속시간은 3-4일.

임신력 : ○-○-4-○(자연유산 4회)

가족력 : 특이 사항 없음.

과거력 : 24세에 결혼하여 1년 주기로 임신후 3개월 미만에 자연유산이 된 경우가 4회 있었으며 개인병원에서 실시한 자궁난관조영술에서 자궁내막 유착 발견되어 1994년 2월 자궁경 유착 박리술을 시행한 바 있음.

최종 월경일 : 1995년 6월 16일

배아 이식일 : 1995년 7월 12일

출산 예정일 : 1996년 3월 23일

현병력 : 1995년 습관성 유산에 대한 검사중 lupus anticoagulant 양성, IgG anticardiolipin antibody 항체 양성으로 나타나, 습관성 유산의 원인이 항 인지질 항체로 인한 antiphospholipid syndrome이 의심되어 배아 이식후 자궁내 임신이 확진된 후부터 aspirin 50mg 과 heparin 20,000 units를 분만시 까지 매일 투여하였다.

임신 21^주에 찍은 초음파 소견에서 쌍태아 임신이었으며, 선진부는 두정위-두정위, 양두정위의 크기는 49cm으로 정상적으로 성장하고 있었다. 정기적인 산전 진찰을 받았으며, 특이 사항은 없었으나 1996년 2월 19일 오전 9시경 임신 34^주에 조기 양막파수로 본원에 입원하였다.

입원 당시 산모의 전신상태는 양호 하였으며, 자궁저고는 38cm이었고, 하지부종은 없었다. 혈압은 130/90mmHg, 체온은 36.8℃, 맥박은 80회/분, 호흡은 24회/분 이었으며, 태아 심음은 양하복부에서 각각 150회/분, 145회/분으로 들렸고, 태아 선진부는 두정위-두정위 였으며, 선진부의 하강정도는 -2 였다. 초음파에서 태아의 크기는 임신 주수에 맞는 크기였으며 질경검사상 양수의 유출을 육안으로 확인할 수 있었고, Nitrazine test상 pH 7로 관찰되어 조기양막파수로 진단되어 입원하였다.

검사소견 : 임신전 APTT는 78초로 증가되어 있었으며, 항핵 항체는 음성이었으며, TSH, Free T4는 정상이었다. 1995년 8월 APTT가 39.2초로 감소되었으며, 1995년 10월에는 43.3초를 유지하였다. 수술전 APTT는 24.9초 였으며, 수술후 3일째 마지막 검사에서 23.3초를 유지하였다.

분만경과와 수술소견 및 수술방법 : 입원 만 하루동안 관찰중 자궁개대가 2횡지로 차츰 진통이 시작되어 전신마취하에서 제왕절개술을 시행하였다. Pfannenstiel 피부절개후 자궁하부 횡절개를 시행하였으며, 선둥이의 태아무게 1990gm, 신장 46cm, 후둥이의 태아무게 1990gm, 신장 47cm 이었으며, 1분, 5분 아파가 점수는 각각 10/10 였다.

태반은 이양막, 이융모성, 무게는 800gm 이었다.

산모는 특별한 합병증없이 수술 후 6일째 발사한후 퇴원하였으며, 신생아들도 신생아 황달

과 미숙아로 보육기에 입후 광선치료로 증상이 호전되어 생후 14일째 퇴원하였다.

고 찰

Antiphospholipid syndrome은 항 지질 항체와 관련되어 인지질 의존성 응고검사시간 즉, APTT or Russel viper venom의 연장, 혈전증, 혈소판 감소증, 태아손실등 한개 이상의 특징적인 임상증상을 동반하는 경우를 말한다. 정상 가입여성군에서 항 인지질 항체 양성비율은 1.2%에서 22%까지 다양하며, 3회이상의 반복 임신소실의 기왕력이 있는 여성에서는 약 30%를 차지한다.¹⁾ 항 인지질 항체 양성 임신에서 합병증의 가능성이 증가되나 50%의 여성에서 정상임신을 유지하여, 치료의 적응증이 되지않으며, 태아 손실의 경험이 있거나 항체의 수치가 높은 경우에 치료의 적응증이 된다.²⁾ 항 인지질 항체중 태아 손실에 영향을 줄 수 있는것은 lupus anticoagulant 나 IgM anticardiolipin antibody보다 IgG anticardiolipin antibody 이며, 이것은 반복임신소실이나 미숙아, 태아성장지연, 태반경색등과 연관이 있다.³⁾ Lupus anticoagulant의 병인은 항응고 작용과 혈전형성으로 나타나는데, 항응고 작용의 기전은 혈소판 표면의 인지질과 반응하여 prothrombin activator complex(인자 Xa, V, prothrombin, 칼슘, 혈소판 인지질)의 미숙한 생성을 초래하며, 이것은 partial thromboplastin time(PTT) 혹은 prothrombin time(PT)을 연장시킨다.

Antiphospholipid syndrome환자의 태아-태반 조직의 병리적 특징은 혈전경향과 관련이 있는데, 탈락막과 태반혈관에 영향을 주어 경색과 괴사를 유도한다. 이것은 혈소판 손상과 유착, antithrombin III의 활동성 장애, prekallikrein억제

등으로 나타날 수 있다. 그리고, lupus anticoagulant는 혈관조직으로부터 prostacyclin의 합성을 감소시키는데 이것은 강력한 혈관확장제이며, 혈소판 응집을 방지한다. prostacyclin 합성의 감소는 혈소판 응집을 촉진시키며 이것은 prostacyclin과 길항작용을 하는 thromboxane A₂의 기능을과도하게 촉진시켜 혈전형성을 자극한다. 또, 이것은 lupus anticoagulant 양성 환자에서 임신중독증과 자궁내 태아성장지연의 높은 비율을 설명해 줄 수 있다.⁹⁾

진단은 설명할 수 없는 반복 자연유산, 자궁내 성장지연, 사산의 경우, 항 인지질 항체의 가능성을 생각해 보아야 한다. 그의 설명할 수 없는 혈소판 감소증, 저prothrombin혈증이 있는 경우, 항핵 항체, 항평활근 항체 혹은 VDRL에 의 양성인 경우에도 항 인지질 항체의 가능성을 생각해 보아야 한다.

검사실 소견으로는 lupus-like anticoagulant의 경우 prothrombin activator complex의 인지질 부분과 서로 작용하여 PTT 간혹 PT를 연장 시킨다. 만약 APTT가 설명할 수 없이 증가된 경우, 정상혈장을 환자의 혈장에 섞어 APTT가 교정이 된다면, 이것은 응고인자 부족이 의심되며, 만약 교정이 되지 않는다면 이것은 anticoagulant의 존재를 의심할 수 있으며, 이 경우 인지질 보충으로 교정이 가능하다. Anticardiolipin antibody의 경우 enzyme linked immunoassay test로 측정이 가능하며, 그의 VDRL의 양성, 항핵 항체, 항평활근 항체 양성등이 진단에 도움을 줄 수 있다.¹⁰⁾

Antiphospholipid syndrom의 경우 임신후반기의 태아손실에서 보다 반복 자연유산에서 예후가 더 불량하며, 치료의 적응증과 용량은 아직 논란중이나 그 종류로는 aspirin(75-100mg), prednisone(40-60mg), heparin, dipyridamole, immunoglobulin, plasmapheresis, azathioprine등이 있

다. Reece 등은 여러 종류의 프로토콜을 사용해서 치료한 결과 총 출생의 비율이 66.9%였으며, 각각의 경우 steroid나 azathioprine 단독으로 치료한 경우 39%, steroid 혹은 azathioprine과 heparin으로 치료한 경우 41.2%, steroid 혹은 azathioprine과 aspirin으로 치료한 경우 79.1%의 생존률을 보고하였으며, 저 위험 환자군(한번 이하의 태아손실과 항인지질 항체 양성)인 경우 저 용량의 aspirin으로 치료하며, 고 위험군(두번 이상의 태아손실과 항인지질 항체 양성)인 경우 aspirin과 heparin 혹은 aspirin과 prednisone의 사용을 권하였다.¹¹⁾ Aspirin과 corticosteroid의 경우 1983년 Lubbe등은 저용량의 aspirin(80mg/day)과 prednisone(40-60mg/day)으로 성공적인 치료를 처음으로 보고하였다.¹²⁾ Aspirin은 thromboxan A₂의 합성을 선택적으로 억제하여 작은 혈관들의 혈전을 방지하며, corticosteroid는 lupus anticoagulant의 활성화를 억제한다. Corticosteroid의 부작용은 쿠싱양 얼굴, 상처 회복지연, 감염, 임신성 당뇨, 여드름, 부신피질부전이 발생할 수 있으며,¹³⁾ 조기 양막파수로 인한 조기분만을 경험하였는데, 이것은 교원질에 대한 steroid의 영향이거나 무증상의 양수감염에 기인한 것으로 추정된다.¹⁴⁾

Aspirin과 heparin 사용의 경우 1984년 Gardlund가 처음으로 heparin 사용을 보고하였다.¹⁵⁾ Heparin은 태반을 통과하지 못함으로 태아에게 안전하며, 혈전성 경향을 방지하는 능력이 있다. 부작용으로 심각한 출혈, 골다공증, 치료 첫 2주 이내 혈소판 감소증과 동반되어 혈관내 혈소판 응집, 혈전형성등이 있을 수 있으나 그 빈도는 1%이하이다.¹⁶⁾ 따라서 최근 대부분의 임상가들은 antiphospholipid antibody syndrom의 치료에 heparin과 aspirin의 복합처방을 많이 사용한다.

Immunoglobulins은 prostacyclin 생성에 영향을 미치지 않으면서 태반 thromboxane 생성을 감소

시키며,¹⁰⁾ 심한 antiphospholipid syndrome이나 다른 치료에 효과가 없는 경우에 사용할 수 있으나 그 임상효과는 아직 더 연구되어야 할 대상이다.

결 론

저자들은 4회의 반복 임신소실의 기왕력이 있는 antiphospholipid syndrome 환자에서 heparin과 aspirin을 사용하여 성공적인 출산을 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Stern JJ, Coulam CB: Current status of immunologic recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5: 252-9, 1993.
2. Pattion NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS: Antiphospholipid antibodies in pregnancies: Prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 909-13, 1993.
3. Parke AL, Wilson D, Maier D: The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 34(10): 1231-5, 1991.
4. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 313: 1332-6, 1985.
5. Reece EA, Gabrielli S, Cullen MT, Zheng X, Hobbins JC, Harris EN: Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 163: 162-9, 1990.
6. Lubbe WF, Palmer SJ, Buttler WS, Liggins GC: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1: 1361-3, 1983.
7. Cowchock FS, Reece EA, Branch DW, Plouffe L: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1318-23, 1992.
8. Gardlund B: The lupus inhibitor in thromboembolic disease and intrauterine death in the absence of systemic lupus. *Acta Med Scand* 215: 293-8, 1984.
9. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC: Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 75: 630-4, 1990.
10. Peaceman AM, Rehnberg KA: The effect of immunoglobulin G fraction from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxan production. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1403-6, 1993.

-Abstract-

Successful Live Birth of Woman with Antiphospholipid Syndrome

Ho Yeul Lee, Jung Ho Seo, Sang Won Lee, Young Gi Lee
Min Whan Koh, Tae Hyung Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Sung Ku Lee

Maria Infertility Clinic

Habitual pregnancy loss has been defined as three or more consecutive spontaneous abortions. The rate of recurrent pregnancy loss is 2% to 5% of reproductive women. Half of this failure can be explained by genetic, hormonal, infectious, and anatomic factors. And eighty percent of the unexplained failures are proposed to have an immunologic cause.

The antiphospholipid antibodies are characterized by prolonged phospholipid-dependent coagulation test (known as APTT or Russel viper venom), thrombosis, thrombocytopenia, and fetal loss. The association of antiphospholipid antibodies with one or more of these characteristic clinical features has been termed the antiphospholipid syndrome.

We have experienced a case of successful live birth after treated a woman with heparin and aspirin who has experienced spontaneous abortion four times with antiphospholipid antibodies and present it with the review of literature.

Key Words: Habitual abortion, Antiphospholipid antibody, Heparin, Aspirin