

C단백질 부족증과 관련된 항인지질 증후군 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 한세열 · 최동희 · 윤태기 · 차광열

A Case of Antiphospholipid Syndrome Associated with Protein C Deficiency

Y.S. Nam, S.Y. Han, D.H. Choi, T.K. Yoon and K.Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

= Abstract =

A successful outcome of pregnancy requires an efficient uteroplacental vascular system. Since this system may be compromised by disorders of haemostasis associated with a prothrombotic state, maternal thrombophilia might be a risk factor for fetal loss.

Hereditary deficiencies of the naturally occurring anticoagulants are well recognized conditions predisposing to recurrent venous thromboembolism. Since thrombotic phenomena have been implied as a cause of abortion and stillbirth, these deficiencies might increase the risk of fetal demise.

We have experienced a case of antiphospholipid syndrome associated with protein C deficiency in patient with recurrent spontaneous abortion. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Protein C deficiency, Antiphospholipid syndrome, Recurrent spontaneous abortion

서 론

C단백질 경로는 조인자 (cofactor)인 S단백질과 함께 중요한 자연적인 항혈전 기전이다. C단백질과 S단백질 모두 혈전기호증전우병 (thrombophilia)과 관련되어 있다. 유전적인 C단백질과 S단백질의 분자학적인 기초는 너무 이질적이어서 돌연변이의 범위가 넓으며 관계되는 대립형질 (allele)의 표현에 다양한 효과가 있다. C단백질 유전자 돌연변이에 대한 동질성 (homozygous) 혹은 복합적 이질성 (compound heterozygous)을 가지고 있는 소수의 환자들은 출생시에 심한 혈전증을 호소하지만 그 증상이 나중에 생길 수도 있다. C단백질 혹은 S단백질에 대한 이질성을 가진 환자들은 성인이 되어 반복되는 혈전증이 생길 수

있으며 50%에서는 혈전증이 생기지 않는다. C단백질 혹은 S단백질의 유전자 이상은 응고인자 6의 506위치에서 arginine이 glutamine으로 바뀌는 돌연변이와 관련이 있는데 이것은 임상적인 증상이 이질적인 환자의 여러가지 유전자에 의해 조절된다는 것을 시사한다.

임신의 성공적인 결과는 적절한 태반발달과 태반기능에 크게 좌우된다. 따라서 이러한 과정들은 적당한 태아모체 순환계의 확립을 필요로 한다. 이러한 체계는 혈전증을 일으키는 지혈장애에 의해 방해받기 때문에 모체의 혈전기호증 전우병은 유산의 위험요소로 작용할 수 있다.

저자들은 반복유산 환자를 조사하던 중 C단백질 부족증과 관련된 항인지질 증후군을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

29세의 여성이 반복자연유산을 주소로 본원을 방문하였다. 환자는 브라질교포로 반복자연유산의 원인을 조사하기 위하여 한국을 방문하였다. 두번의 임신을 경험하였지만 모두 임신 2개월경 자연유산이 되었다. 월경은 12세 때 시작되었고 주기는 규칙적이었으며 월경량은 보통이었고 약간의 생리통이 있었다. 과거력과 가족력상에는 특이한 점이 없었다. 신장 157 cm, 체중 71 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었으며 그외에는 특이사항이 없었다.

자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반 초음파소견상 자궁크기는 정상이었고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: <13 pg/mL, FSH: 6.3 mIU/mL, LH: 1.6 mIU/mL, prolactin: 20.5 ng/mL, TSH: 0.53 µU/mL, 독소플라즈마 면역글로브린 G: 음성, 독소플라즈마 면역글로브린 M: 음성, 공복시 혈당: 98 mg/dl, PT: 10.5 sec, PTT: 27.4 sec, 류마티스 인자: 음성, 매독검사: 음성, 홍반성낭창 세포: 음성, 보체3: 118 mg/dl, 보체4: 42.3 mg/dl, 항카디오리핀항체: 양성, 루프스항응고제: 음성, 항포스파티딜세린 면역글로브린 G 항체: 음성, 항핵항체: 음성, 항타이로글로브린항체: 음성, 항마이크로솜항체: 음성, 항트롬빈III: 85.4%, C단백질활성: 10% (정상: 70~140%), S단백질활성: 60%이었고 그외에는 특이사항이 없었다. 자궁나팔관조영술은 이상소견이 없었으며 핵형검사상 환자와 남편 모두 정상소견을 보였다.

C단백질 부족증을 동반한 일차성 항인지질증후군으로 진단하고 heparin을 사용하려고 했으나 환자가 브라질로 귀국하여 추적관찰이 되지 않고 있다.

고찰

Antithrombin, C단백질, 그리고 S단백질은 자연적으로 혈액응고를 방해하는 물질이다. Antithrombin의 기능은 serine protease thrombin과 응고인자 X의 생물학적 활성을 차단한다. 활성화된 C단백질은 활성화된 조인자 VIII과 V를 분해하고

plasminogen활성물질의 방해물질의 농도를 억제하여 섬유소용해 (fibrinolysis)를 자극한다 (van Hinsberg *et al.*, 1985). S단백질은 C단백질의 조인자로 작용한다 (Dahlback, 1995).

이들 단백질 중 하나가 선천적으로 부족하면 정맥성 혈전색전증 (thromboembolism)이 발생할 위험이 높다. 임신은 혈액응고 인자의 생성이 증가되고 정맥울혈 (venous stasis), 그리고 조직 thromboplastin의 분비 때문에 혈액이 응고되기 쉬운 상태이다. 정상적으로 혈장 항혈액응고제인 anti-thrombin, C단백질, 그리고 S단백질은 이런 경향에 반대로 작용하지만 이것들이 선천적으로 부족할 때에는 이러한 방어효과가 저하되어 혈전증이 발생할 위험성이 커진다 (Conard *et al.*, 1990; Tharakan *et al.*, 1993).

탈락막 (decidua)의 혈관에 혈전증이 생기면 태아사망을 일으키고 유산 혹은 사산이 된다는 사실이 밝혀졌다 (Carp *et al.*, 1989). 최근에 동물실험에서 C단백질의 활성화에 핵심적인 단백질인 thrombomodulin이 없으면 태아가 임신 중기에 생존하지 못한다는 것이 보고되었다 (Healy *et al.*, 1995). 정상군에서 자궁내 태아사망의 빈도는 10~15%이다. 현재로서는 antithrombin, C단백질, 혹은 S단백질 부족증을 가진 여성에서 유산과 사산의 정확한 빈도는 알 수 없다.

최근까지 정맥성 혈전색전증을 호소하는 환자의 5~10%에서만 유전적인 혈전성 장애가 발견되었고 이것들은 antithrombin, C단백질, 그리고 S단백질의 부족에 한정되었다. 정맥성 혈전색전증에 대한 유전적 장애의 중요성은 활성화된 C단백질 (activated protein C: APC)에 대한 저항성을 보이는 유전적인 혈전성 장애를 발견함으로써 증가되었다. 또 이 질환이 정맥성 혈전증을 가진 환자의 20%에서 발견된다는 사실이 보고되었다 (Koster *et al.*, 1993). 활성화된 C단백질에 저항성을 보이는 대부분의 환자에서 활성화된 C단백질 분리부위 (응고인자 V Leiden 돌연변이)에 해당하는 1691 핵산염 (nucleotide)에서 응고인자 V 유전자 단일돌연변이의 결과로 이 질환이 생긴다는 것이 밝혀졌다 (Bertina *et al.*, 1994). 유럽과 미국에서 응고인자 V Leiden 이상의 빈도는 3%이지만 아시아나 아프리카에서는 그 빈도가 1% 미만으로 떨어진다 (Rees *et al.*, 1995).

혈전성 질환과 정맥성 혈전색전증과의 관계에서 유산의 기전은 혈액공급이 방해되어 태반발

달과 기능이 저하되는 것이다 (Koeleman *et al.*, 1994). 항인지질 항체가 존재하면 유산의 위험성이 증가하는데 이 때에도 유사한 기전이 작용한다 (Infante-Rievard *et al.*, 1991). 이러한 환자에서 C단백질과 S단백질 경로의 이상으로 혈전증이 생긴다는 것이 밝혀졌다 (Malia *et al.*, 1990). 성공적인 임신 을 위하여 C단백질과 S단백질 경로의 중요성이 동물실험을 통하여 입증되었다 (Healy *et al.*, 1995).

Antithrombin III, C단백질, S단백질이 부족한 여성에서 사산이 증가하는 사실은 자궁태반부전 (uteroplacental insufficiency)의 가능성을 시사한다. 그리고 또다른 가능성은 태아의 혈전증이다. 어떤 여성이 밝혀지지 않은 혈전기호증전우병을 가진 남성과 결혼하면 태아는 혈전기호증전우병 가족력의 유전자를 물려받아 복합적 유전자 이상 혹은 응고인자 V Leiden에 대한 동질성 (homozygosity)에 의하여 정맥성 혈전색전증의 위험성이 높아진다 (Koeleman *et al.*, 1994; Rosendal *et al.*, 1995).

착상과 태반발달, 태아발달에 관하여 아버지의 유전자가 어떻게 관여하는지 그 생리적인 기전은 정확하게 밝혀지지 않았다. 가족력이 있는 혈전성 질환은 여성불임과는 관계가 없는 것으로 추정된다. 유전적인 혈전성 질환의 측면에서 유산은 아버지보다 어머니쪽에 더 많이 관련되어 있다.

C단백질 체계는 조인자로 작용하는 S단백질과 함께 중요한 자연적인 항응고계이다. C단백질은 비타민 K 의존성 효소원 (zymogen)으로 thrombin이 thrombomodulin과 결합할 때 내피에서 활성화된다. 조인자인 S단백질의 존재하에 활성화된 C단백질은 응고인자 Va와 응고인자 VIIIa를 불활성화시키고 thrombin생성을 억제한다 (Esmon, 1992).

활성화된 C단백질에 의한 응고인자 Va의 불활성화는 506위치에서 arginine이 glutamine으로 대체 되는 단일 돌연변이에 의하여 생긴다. 응고인자 Va의 불활성화는 이상성 (biphasic)으로 일어나는데 506위치에서 arginine이 빨리 분리되고 이어서 306위치에서 arginine이 서서히 분리된다. 활성화된 C단백질에 의한 응고인자 VIIIa 불활성화의 기전도 역시 이상성인데 562위치에서 arginine이 분리되고 잇달아 336위치에서 arginine이 분리된다.

C단백질은 간세포에 의해 만들어지고 혈중에서 4 mg/L의 농도로 존재하며 반감기는 약8시간

이다. S단백질도 간세포에서 생산되지만 내피세포 세포와 혈소판에서도 발견된다. 혈중에서 S단백질은 C4b 결합단백질과 불활성의 복합체를 형성한다. 혈중의 유리 S단백질은 약 40%이며 활성화된 C단백질의 조인자 역할을 하는 것은 이 유리형이다.

C단백질 유전자 이상을 가진 경우와 정상인과의 C단백질 수치는 중복되는 경우가 많기 때문에 정상범위를 정한다는 것은 매우 어렵다. 또한 평균 혈중 C단백질 항원의 수치와 범위는 나이에 따라 약간 변해서 10년마다 약 4% 가량 올라가는 것으로 알려져 있다 (Miletich, 1990).

유전적인 C단백질 부족증의 임상증상은 너무도 다양하게 나타난다. 동질성, 복합적 이질성, 그리고 이질성 모두 혈전성 경향과 연관되어 있다. 유전적인 C단백질 부족증은 C단백질 농도가 저하된 혈전증의 가족력이 있는 경우에서 처음으로 보고되었다. 여기에서 나이가 많아짐에 따라 혈전증의 합병증이 증가한다는 것을 알 수 있다. 그래서 C단백질 부족증은 불완전한 표현을 (penetrance)을 가진 상염색체 우성질환인 것으로 추정된다.

최근들어 C단백질 부족증에 대한 유전분석이 점차 시행되고 있다. 지금까지 160가지의 돌연변이가 보고되었는데 과오돌연변이 (missense mutation)가 매우 많아서 B형 혈우병에서 응고인자 IX부족증과 유사한 양상을 보인다. C단백질 부족증을 일으키는 여러 부위의 돌연변이는 아마도 새로운 돌연변이가 많이 일어나서 생기는 것 같다.

여러가지 C단백질 부족증을 진단하기 위해서 면역효소 분석법과 기능적 분석법이 사용된다. 면역효소 분석법은 혈중에서 단백질의 실제량을 측정하는 것이고 기능적 분석법에는 두 가지가 있는데 효소활성을 측정하는 방법과 항응고 활성을 측정하는 방법이다. 정량법인 1형 부족증은 정상 단백질의 생성이 저하되어 생기는 것으로 대부분의 C단백질 부족증이 이에 속한다. 정성법인 2형 부족증은 비기능적인 단백질의 생성이 정상을 보인다.

C단백질 부족증, S단백질 부족증, 그리고 응고인자 V 돌연변이는 유전적인 혈전기호증전우병과 관련된 C단백질 경로의 3가지 대표적인 유전적 이상이다. 단일 돌연변이에 의한 활성화된 C단백질에 대한 저항성과는 달리 C단백질 부족증,

S단백질 부족증은 심한 유전적 다양성을 보인다. 백인과 비백인 모두에서 유전자의 해독부위와 비해독부위에서 돌연변이가 일어날 수 있으며 이것은 원인불명 혈전증의 10% 미만에서 발견된다. 유전적인 이질성 때문에 C단백질 부족증, S단백질 부족증의 정도가 다양하게 나타날 수 있다. 출생시에 미세순환계에 혈전증이 생기고 성인이 되면 심부정맥, 혈전증이 발생하며 사춘기에 동맥 혈전증이 생기기도 한다. C단백질과 S단백질 이상은 응고인자 V의 506부위에서 arginine의 돌연변이와 흔히 관련되어 있으며 이것 때문에 이형 접합자 (heterozygote)의 경우 혈전증의 가능성이 높아진다. 이 사실은 유전적인 혈전기호증전우병에 다양한 유전자가 관련되어 있으며 C단백질과 S단백질 부족증의 임상표현율 (clinical penetrance)에 알려지지 않은 유전자가 관련되어 있을지도 모른다는 것을 시사하고 있다.

결 론

저자들은 반복자염유산을 보이는 환자에서 C단백질 부족증을 보이는 항인지질 증후군 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

인 용 문 헌

Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. 1994, 369, 64-67.

Carp HJA, Frenkel Y, Many A, et al: Fetal demise associated with lupus anticoagulant: clinical features and results of treatment. *Gynecol Obstet Invest* 1989, 28, 178-84.

Conard J, Horellou MH, van Dreden P, et al: Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: A study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990, 63, 319-20.

Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad*

Sci USA 1993, 90, 1004-8.

Dahlback B: The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for thrombosis. *Thromb Res* 1995, 77, 1-43.

Esmon CT: Protein S and protein C. *Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. Trends Cardiovasc Med* 1992, 2, 214-9.

Healy AM, Rayburn HB, Rosenberg RD, et al: Absence of the blood clotting regulator thrombomodulin causes embryonic lethality in mice before development of a functional cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92, 850-4.

Infante-Rievard C, David M, Gauthier R, et al: Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. *N Engl J Med* 1991, 325, 1063-6.

Koeleman RPC, Reitsma PH, Allaart CF, et al: Activated protein C resistance as an additional risk for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994, 84, 1031-5.

Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993, 342, 1503-6.

Malia RG, Kitchen S, Greaves M, et al: Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990, 76, 101-7.

Miletich JP: Laboratory diagnosis of protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1990, 16, 169-76.

Rees DC, Cox M, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995, 346, 1133-4.

Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouke JP, et al: High risk of thrombosis for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995, 85, 1504-8.

Tharakan T, Baxi LM, Diuguid D: Protein S deficiency in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168, 141-2.

van Hinsberg V, Bertina R, van Wijngaarden A, et al: Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985, 65, 444-51.