

폐색전증을 동반한 원발성 항인지질증후군 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이재범, 심윤수, 노영욱, 박혜성, 태정현, 임소연, 전윤희, 류연주, 천은미, 이진화, 장중현, 문진욱

A Case of Primary Antiphospholipid Syndrome with Pulmonary Thromboembolism

Jae Beom Lee, M.D., Yun Su Sim, M.D., Young Wook Noh, M.D., Hye Sung Park, M.D., Chung Hyun Tae, M.D., So Yeon Lim, M.D., Yoon Hee Jun, M.D., Yon Ju Ryu, M.D., Eun Mi Chun, M.D., Jin Hwa Lee, M.D., Jung Hyun Chang, M.D., Jin Wook Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Antiphospholipid syndrome (APS) causes recurrent thromboses and morbidity during pregnancy, including fetal loss. This malady is associated with the persistent presence of anticardiolipin antibody or lupus anticoagulant. The pulmonary manifestations of antiphospholipid syndrome include pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension, acute respiratory distress syndrome, etc. Pulmonary thromboembolism is often the initial manifestation of antiphospholipid syndrome and a timely diagnosis is critical due to the high mortality rate. We herein report on a 19-year-old man with pulmonary thromboembolism that was caused by primary antiphospholipid syndrome. He presented with blood-tinged sputum, fever and epigastric pain, and his chest computerized tomography showed pulmonary thromboembolism. The other possible causes of pulmonary thromboembolism were excluded and the diagnosis of primary antiphospholipid syndrome was confirmed by the lupus anticoagulant that was present on two occasions six weeks apart. We also discuss the nature and management of antiphospholipid syndrome, along with a brief review of the relevant literatures. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 72-77)

Key Words: Antiphospholipid syndrome, Pulmonary thromboembolism, Thrombosis.

서 론

항인지질증후군(antiphospholipid syndrome)은 1983년 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus) 환자에서 처음 정의되었고, 혈청학적으로 항인지질항체(antiphospholipid antibody)인 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant)나 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibody)가 양성인면서 임상적으로 동맥과 정맥의 혈전증, 자연유산, 혈소판감소증이나 망상피반(livedo reticularis)을 특징으로 한다¹. 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 진행성전신성경화증 등의 자가면역질환이나, 감염질환, 악성종양, 혈액질환, 약물

부작용 등에 의해 발생한 속발성 항인지질증후군과 기저에 다른 질환 없이 발생한 원발성 항인지질증후군으로 나눌 수 있는데 원발성인 경우가 더 흔하다고 알려져 있다^{1,2}.

이에 저자 등은 19세 남자 환자에서 발생한 원발성 항인지질증후군에 의한 폐색전증 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 19세

주 소: 2일 간의 객혈

현병력: 평소 특별한 증상 없이 지내다가 내원 2일 전부터 갑자기 시작된 약 50 cc 정도의 객혈, 구토, 발열과 함께 명치부 통증이 있어서 내원하였다.

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 특이사항 없음.

약물 복용력: 특이사항 없음.

사회력: 흡연 2 갑년

진찰 소견: 입원 당시 혈압 100/70 mmHg, 분당 호

Address for correspondence: **Jin Wook Moon, M.D.**
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Ewha Womans University 911-1 Mok-6-dong,
Yangcheon-gu, Seoul, Korea
Phone: 82-2-2650-2507, Fax: 82-2-2655-2076
E-mail: greenzone@ewha.ac.kr
Received: Apr. 20. 2007
Accepted: Jun. 7. 2007

흡수 20회, 분당 맥박수 80회, 체온은 36.5°C이었고, 체중 72 Kg, 신장은 173 cm이었다. 급성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 우측 하부폐야에서 호흡음이 감소되어 있고, 우측 상복부에 미약한 압통을 보였다. 그 외에 목과 겨드랑이, 기타 복부 및 사지의 진찰에서 특이한 소견이나 촉진되는 종괴는 없었다.



Figure 1. Chest PA on admission shows no parenchymal lesion.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 11,200/ μ L (호중구 77.1%), 혈색소 16.2 g/dL, 혈소판 180,000/ μ L, 프로트롬빈시간(prothrombin time) 11.9초 [10.2 ~ 13.1초](INR 1.04 [0.9 ~ 1.15]), 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 25.4초 [24.8 ~ 36.2초], 섬유소원(fibrinogen) 408 mg/dL [196 ~ 391 mg/dL], FDP 5 μ g/mL 이하 [\sim 5 μ g/mL], D-dimer 161 μ g/L [\sim 246 μ g/L], antithrombin III 106.2% [8.1 ~ 119.8%]이었고, 항혈우병인자 XIII (factor XIII) 역가검정상 양성 이었고, 단백질 C(protein C) 항원 0.27 mg/dL [0.18 ~ 0.29 mg/dL], 단백질 S(protein S) 항원 3.01 mg/dL [1.35 ~ 2.41 mg/dL]이었다. 생화학 검사상 총 단백질 7.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 아스파라진산아미노전이효소(AST) 16 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 20 IU/L, 혈당 128 mg/dL, 알칼리인산분해효소 356 IU/L, 혈액요소질소(BUN) 9 mg/dL, 크레아티닌(creatinine) 0.9 mg/dL, 총빌리루빈 1.5 mg/dL, 직접빌리루빈 0.7 mg/dL이었다. 적혈구침강속도(ESR) 30 mm/hr, C-반응성단백(CRP) 6.6 mg/dL, VDRL 음성, 류마티드인자는 정상 범위였고, 미코플라즈마 항체(Mycoplasma antibody) 음성, 저온응집소항체(cold agglutinin antibody) 음성, 한랭글로불린 항체(cryoglobulin antibody) 음성, 항핵항체(antinuclear

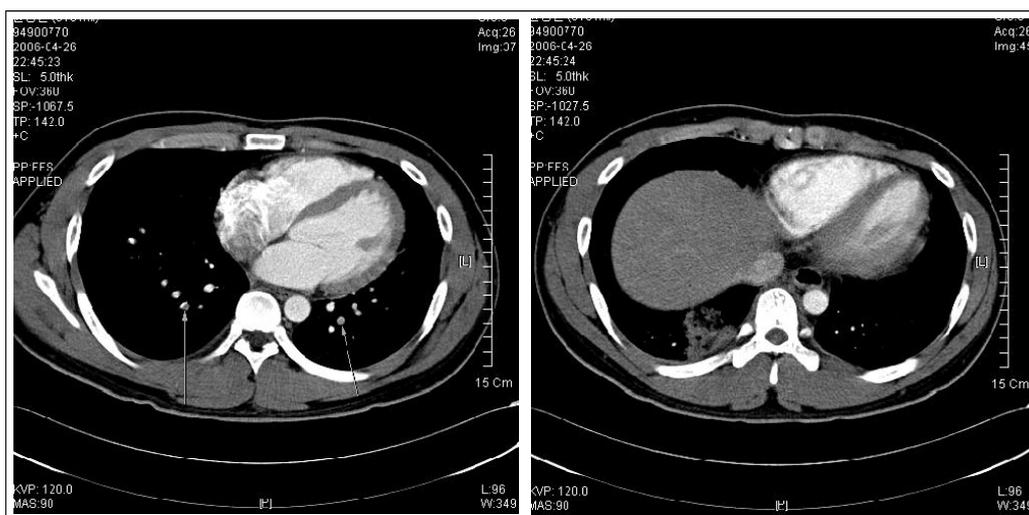


Figure 2. Chest CT scan on admission shows thrombi in the pulmonary arteries of left lower lobe anteromedial basal segment and right lower lobe posterior basal segment (left) and hemorrhagic infarction with wedge-shaped consolidation in right lower lobe posterior basal segment (right).

antibody)는 반점형태(speckled pattern) (항체역가 1:40), 항ds-DNA 항체 1.4 IU/mL [\sim 5.3 IU/mL]이었고, IgG 1210 mg/dL [700 ~ 1600 mg/dL], IgA 312 mg/dL [70 ~ 400 mg/dL], IgM 50 mg/dL [40 ~ 263 mg/dL], 보체(complement) C₃ 151 mg/dL [90 ~ 180 mg/dL], C₄ 26.7 mg/dL [10 ~ 40 mg/dL], CH₅₀ 36.5 U/mL [23 ~ 46 U/mL]이었다. 비강으로 산소 2 L/min를 공급하며 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.38, PaCO₂ 43.2 mmHg, PaO₂ 100.0 mmHg, 중탄산염(bicarbonate) 25.1 mmol/L, 산소포화도는 97.4%이었다. 입원 시 시행한 lupus anticoagulant normalized ratio는 1.7로 양성이었다고, 6주 후 시행한 lupus anticoagulant normalized ratio도 1.27로 양성이었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 촬영에서 폐실질에 이상 소견은 보이지 않았고, 심장 크기도 정상이었다(Figure 1). 흉부전산화단층촬영에서 좌하엽의 전내저분절(anteromedial basal segment)과 우하엽의 후저분절(posterior basal segment)로 가는 폐동맥에 저음영의 혈전이 보이고, 우하엽의 후저분절에는 썬기

모양의 경화가 있는 출혈성 경색병변이 관찰되었다(Figure 2). 폐관류 스캔에서는 좌하엽과 우하엽의 썬기 모양의 관류 결손이 의심되는 소견이 보였다(Figure 3). 경흉심장초음파에서는 심박출량이 62%이었고 우심실의 확장은 관찰되지 않았으며, 하지도플러초음파에서는 양쪽 하지에 심부정맥혈전은 보이지 않았다.

치료 및 경과: 폐색전증을 진단한 후에 저분자량헤파린 1 mg/kg을 하루 2회 피하주사하고 경구 와파린(warfarin) 5 mg을 복용하기 시작하였으며, 증상이 호전되어 경구 와파린을 유지하면서 퇴원하였다. 퇴원 6주 후 외래에서 시행한 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant)가 지속적으로 양성소견을 보여 원발성 항인지질증후군으로 최종 진단하였다. 퇴원 9개월 후 외래에서 시행한 흉부전산화단층촬영에서 좌하엽의 전내저분절로 가는 폐동맥에 소량의 잔여 혈전이 있었으며(Figure 4), 현재 지속적으로 경구 와파린을 복용 중이다.

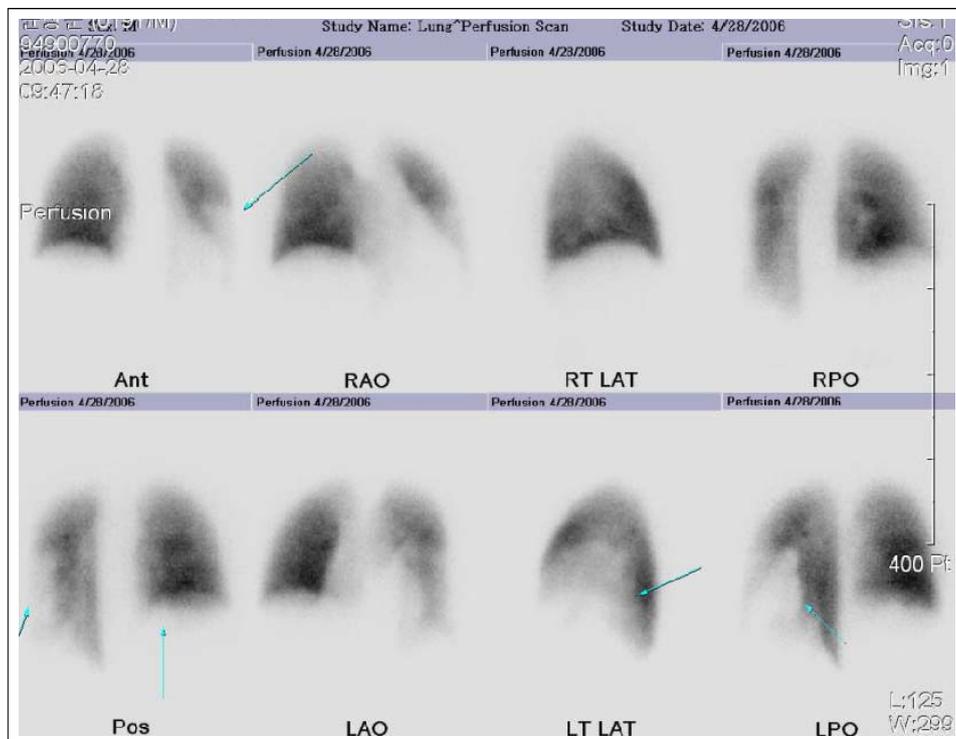


Figure 3. Lung perfusion scan shows a large wedge-shaped perfusion defect in left lower lobe and another suspicious perfusion defect in right lower lobe.



Figure 4. Chest CT scan after 9 months of anticoagulation therapy, shows small residual thrombi in left lower lobe (left) and the resolution of the previous wedge-shaped infarction in right lower lobe (right).

고 찰

본 증례의 환자는 객혈, 발열과 명치부 통증을 주증상으로 내원하여 시행한 흉부전산화단층촬영에서 폐색전증을 진단받은 환자이다. 폐색전증은 주로 하지의 심부정맥혈전증에서 기인하고 발생 원인으로는 장기간의 침상 생활이나 하지 및 혈관 수술, 여성 호르몬의 복용, 악성종양 등이 알려져 있다. 젊은 연령에서 하지 수술 및 골절 등의 원인이 없는 경우에는 약물 복용력과 혈액응고장애, 자가면역질환에 대한 평가가 필요하게 된다³. 본 증례의 환자는 여러 혈액학적 지표들이 정상 범위에 있었고, 항핵항체, 항ds-DNA항체와 보체의 수치가 정상이었으며, 혈전증 외에 관절통이나 피부 증상 등의 자가면역질환을 의심할 만한 임상 양상은 보이지 않았고, 6주의 간격을 두고 추적 검사한 루푸스항응고인자가 지속적으로 양성 소견을 보임으로써 원발성 항인지질증후군에 의한 폐색전증으로 진단된 경우이다.

원발성 항인지질증후군의 성별에 따른 발생 빈도는 전신홍반루푸스 등의 자가면역질환에 의한 속발성 항인지질증후군에 비해 여성이 우세한 경향이 감소한다고 알려져 있다⁴.

항인지질증후군에서 가장 흔한 임상양상으로 알려진 것은 혈전증으로 동맥 혈전이 22.0%, 정맥 혈전이

42.6%에서 발생하며, 정맥 혈전이 발생한 환자 중 심부정맥혈전이 51.7%, 표재상혈전정맥염(superficial thrombophlebitis)이 27.5%, 폐색전증이 20.6%를 차지하였고, 동맥 혈전이 발생한 환자 중에서는 뇌혈관 질환이 86.6%, 관상동맥질환이 20.6%이었다고 보고되었다⁵. 항인지질증후군 환자의 폐 병변 중 폐색전증과 폐경색이 다른 임상증상들에 비해 흔하게 발생하고, 그 외에도 폐동맥고혈압, 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome), 폐포내출혈, 폐미세혈관염 등이 나타날 수 있다. 그리고, 이러한 항인지질항체가 발현되어 있는 환자에서 발생한 폐질환을 항인지질폐증후군(antiphospholipid lung syndrome)이라고도 하며, 높은 사망률을 나타내는 합병증이라고 보고하고 있다⁶. 또한, Cervera 등⁷은 항인지질증후군의 약 40%에서 생명을 위협하는 다발성혈전증을 가지는 catastrophic antiphospholipid syndrome을 가질 수 있고, 주된 임상양상은 폐 병변이 39%, 피부 병변이 36%, 신장 병변이 35%라고 보고하고 있다. 항인지질증후군 환자 중 이전에 혈전증이 생긴 적이 없는 환자에서 새롭게 혈전증이 발생할 위험률은 매년마다 1% 미만으로 낮지만, 혈전증은 없으나 반복적인 유산을 경험했던 여자에서는 혈전증이 생길 확률이 매년마다 10% 내외로 중등도의 위험률을 보이며, 정맥 혈전증으로 6개월간 항응고 치료를 하다가

중단한 환자에서는 혈전증의 재발 확률이 매년 10-64%로 높다고 보고되어 있다⁸.

항인지질증후군 환자에서 발생한 혈전증은 헤파린으로 항응고치료를 시작하여 경구 와파린으로 바꾸어 치료하며, 장기간 경구 항응고치료를 유지하는 것이 혈전증 재발을 예방한다고 알려져 있다⁶⁻⁸. Crowther 등⁹은 이전에 혈전증을 경험하고, 항인지질항체를 가진 환자들에서 혈전 예방을 위해서 고도 항응고치료(INR 3.0-4.0)를 하는 것이 중등도 항응고치료(INR 2.0-3.0)를 하는 것보다 우월하지 않으므로, 항응고치료에 의한 주된 부작용인 출혈의 예방을 위해서 중등도 항응고치료를 제안했다. 이전에 뇌경색의 과거력이 있고, 하나의 항인지질항체가 양성인 환자에서는 아스피린 치료와 중등도 항응고치료를 비교했을 때 뇌경색의 재발을 예방하는데 서로 비슷한 효과를 가진다고 알려져 있다⁸. 지속적인 항응고치료에도 불구하고 새로운 혈전이 계속 생기는 환자이거나 catastrophic antiphospholipid syndrome을 가진 환자에서는 고농도의 스테로이드 치료, cyclophosphamide pulse 치료, 혈장교환술(plasmapheresis)이나 면역글로블린 정주 등을 제안하고 있으나, 그 효과가 확실히 입증되어 있지 않다^{2,8,10}. 원위부 혈전(distal thrombosis)의 진행을 예방하기 위해 영구적으로 하지대정맥필터(inferior vena cava filter)를 사용하는 것에 대해서는 아직 안전성이나 장점에 대해 논란이 있는 것으로 보고되고 있다¹¹. Sandoval 등¹²은 폐색전증과 폐동맥고혈압이 동반된 항인지질증후군 환자 세 명의 증례에서 혈전동맥내막절제술을 시행하여 두 명의 증례에서 호전된 것을 보고하였고, 치명적인 임상 양상을 보이는 경우에 이런 혈전동맥내막절제술도 하나의 치료방법으로 제안하고 있으나, 본 증례의 환자에서는 신체활동정후가 안정적이었고 저분자량헤파린과 경구 와파린의 항응고치료 후에 임상증상이 호전되어 그 이상의 치료는 필요하지 않았다.

항인지질증후군 환자의 예후는 혈색전증에 의한 심근경색, 폐색전증, 뇌혈관질환, 장간막혈전 등이 발생한 후에 각 손상 장기들의 남아있는 기능에 의해 결정되며, 동맥 혈전이 이러한 장기 손상의 주된 원인이라고 보고하고 있어서, 항인지질증후군 환자에서 혈전

발생 위험도에 대한 적절한 평가와 함께 이에 따르는 적절한 치료가 이루어져야 한다¹³. 루푸스항응고인자가 항카디오리핀항체에 비해 혈전증과 더 강한 연관 관계를 가지고 있으므로 루푸스항응고인자가 양성일 때에는 좀 더 강한 항응고치료를 해야 한다는 의견도 있으나, 루푸스항응고인자가 음성이 되거나 항카디오리핀항체의 역가가 낮을 때 항응고치료를 중단할 수 있는지에 대해서는 알려진 바 없다⁸. 따라서, 처음으로 정맥혈전증이 진단된 항인지질증후군 환자의 항응고치료 기간에 대해서는 논란이 있으나 항응고치료를 중단 이후 혈전의 재발률이 높기 때문에 현재로서는 지속적인 항응고치료가 요구되고 있다⁸.

요 약

저자 등은 19세 남자 환자에서 폐색전증을 동반한 원발성 항인지질증후군 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Klippel JH. Chapter 24. Antiphospholipid Syndrome. In: Klippel JH, editor. Primer on the Rheumatic Diseases. 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation; 2001. p. 423-6.
2. Maggiorini M, Knoblauch A, Schneider J, Russi EW. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. Eur Respir J 1997;10:727-30.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. N Engl J Med 1998;339:93-104.
4. Mackworth-Young C. Primary antiphospholipid syndrome: a distinct entity? Autoimmun Rev 2006; 5:70-5.
5. Pujol A, Alegria E, Gonzalez J, Ngare Ch, Perez J, Paramo JA. Clinical complications in a series of patients with anticardiolipin antibodies. An Sist Sanit Navar 2003;26:365-72.
6. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2006;5:344-8.
7. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann Rheum Dis 2004;63:1312-7.

8. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
 9. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
 10. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177-9.
 11. Cherian J, Gertner E. Recurrent pulmonary embolism despite inferior vena cava filter placement in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 2005;11:56-8.
 12. Sandoval J, Amigo MC, Barragan R, Izaguirre R, Reyes PA, Martinez-Guerra ML, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996;23:772-5.
 13. Medina G, Vera-Lastra O, Barile L, Salas M, Jara LJ. Clinical spectrum of males with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a comparative study of 73 patients. *Lupus* 2004;13:11-6.
-