순환기 : 제 25 권 제 1 호 1995

심근경색으로 발현된 Anti-thrombin III 결핍증 1예

한림대학교 의과대학 강동성심병원 내과학교실, 가정의학교실*

신은철* · 두영철 · 이록윤 · 김현수 · 오흥국
한태호 · 서유미 · 한윤창 · 임종윤

= Abstract =

A Case of Anti-thrombin III Deficiency Discovered by Myocardial Infarction

Eun-Chul Shin, M.D.,* Young-Cheoul Doo, M.D., Rok-Yun Lee, M.D.,
Hyun-Soo Kim, M.D., Heung-Kook Oh, M.D., Tae-Ho Han, M.D.,
You-Mi Seo, M.D., Yoon-Chang Han, M.D., Chong-Yun Rim, M.D.

Department of Internal Medicine and Family Medicine, College of Medicine, University of Hallym, Seoul, Korea*

Anti-thrombin III deficiency is known as a disease of autosomal dominant trait and relatively common, but in Korea, exact incidence and mortality is not known. In general, Anti-thrombin III deficiency is expressed to venous thromboembolism like deep vein thrombosis or pulmonary embolism. But, arterial embolism is very rare.

We experienced a case of Antithrombin III deficiency expressed as myocardial infarction of inferior wall by huge thrombosis in the mid and distal right coronary artery.

KEY WORDS : Antithrombin III deficiency · Myocardial infarction.

서 론

1965년 Egeberg에 의해 처음 보고된 Anti-thrombin III 결핍증은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 알려져 있다. 이 질환은 대부분 심부정맥 혈전증이나 폐동맥 색전증 등 주로 정맥계를 침범하는 혈전질환으로 나타나는데 비해 동맥계를 침범하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 저자 등은 우관상동맥의 거대 혈전으로 인한 하측벽 심근 경색으로 발현된 Antithrombin III 결핍증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 차○인, 31세 남자.

주 소 : 흉통.

과거력 : 특이 사항은 없음.

가족력 : 환자의 어머니가 약 20년전 간헐적인 흉통을 호소했으나 별다른 치료를 받지않고 지내다가 급사한 외에는 특이소견은 없음.

사회력 : 담배－하루 1갑을 약 12년간 피움. 술－소주 1병 정도를 거의 매일 약 12년간 마심.

병 력 : 상기 31세 남자 환자는 평소 건강하게 지

내던 중 1994년 3월 10일 아침에 급작스럽게 발현된 식은땀과 오심이 동반된 쥐어짜는 듯한 흉통 및 우측 어깨로의 방사통이 30분 이상 지속되어 ○○병원에 내원하여 혈전 용해술 및 심혈관 조영술 시행한뒤 일주일뒤에 퇴원하여 외래를 통해 경과 관찰했으며 그뒤에도 술을 마신 다음날 아침 혹은 담배를 피울때 간헐적인 흉통이 별다른 처치 없이 가라앉아 그대로 지냄. 금년 8월초 다시 심한 흉통이 있어 다시 ○○병원 응급실에 내원하였으나 별다른 처치없이 증상이 가라앉아 좀더 정확한 원인을 알고 싶어 본원 외래를 통해 내원함.

이학적 소견 : 내원당시 혈압 110/60mmHg, 맥박 92회/분, 체온 36.3℃, 호흡 18회/분 이었다. 흉부 청진상 폐음이나 심음에서 특이한 소견은 없었고 복부에서 간비대 혹은 비장비대의 소견은 없었으며 사지의 부종소견도 없었다.

검사 소견 : 심전도 검사상 Lead II, III, aVF에 Q파가 보였으며(Fig. 1), 일반혈액 검사상 혈소판 263만개/mm^3, 출혈시간 1분 30초, 응고시간 3분 30초, 프로트롬빈 시간(PT) 11.1초(98%) 1.0, 부분활성프로트롬빈 시간(aPTT) 26.1초(100%), fibrinogen 190 mg/dl(정상치 : 200~400mg/dl)이었으며 지질검사상 Cholesterol 159mg/dl, HDL-cholesterol 36mg/dl, Triglyceride 156mg/dl, LDL-cholesterol 92mg/dl, Lipoprotein A 1.6mg/dl이었다. 내원 당일날 시행한 심초음파 소견은 중하벽 및 하벽의 기저부의 무운동 소견과 그 이외의 부분에서는 정상 운동모양을 보여주었다. 운동부하검사는 음성 이었으며 심혈관 조영술상 우관상동맥의 중간 및 말단부위에 미만성의 불규칙한 음영결손과 거대 혈전이 있었으며 조영제 흐름이 저하된 소견을 보였다(Fig. 2). 항핵항체는 음성, Lupus anticoagulant 음성, Protein C는 0.17mg/dl(정상치 : 0.05~0.5mg/dl), Protein S는 1.20mg/dl(정상치 : 0.2~2.0mg/dl), Antithrombin III는 3.4이하(정상치 : 22~39mg/dl)였다.

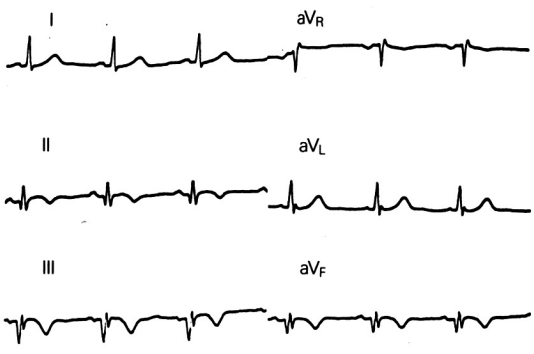

Fig. 1. Electrocardigram shows Q wave in lead II, III and aVF.

치료 및 경과 : 환자는 항응고제 치료를 시작하여 Warfarin을 투여해서 프로트롬빈시간이 15.2초(53%) INR 1.9인 상태로 퇴원하였다. 환자의 어머니가 간헐적인 흉통을 호소하다가 급사한 가족력이 있었으나 가족들에 대한 AT III 검사는 시행하지 못하였다.

고 찰

1965년 Egeberg[1]에 의해 처음으로 발견된 Anti-th-

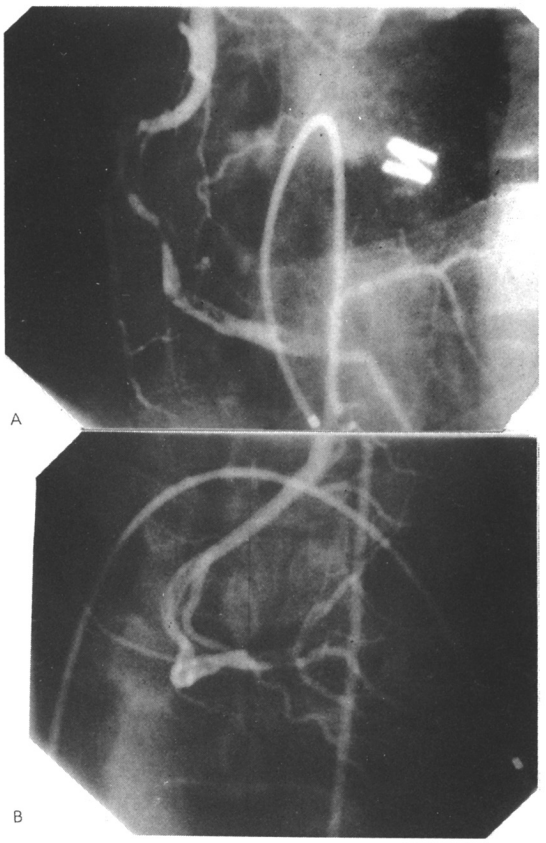

Fig. 2. Coronary angiography. A is right anterior oblique (RAO) view, B is left anterio-posterior(AP) view. In the mid and distal portion of right coronary artery, there is diffuse huge irregular filling defect suggesting intraluminal thrombi and showed delayed forward flow.

rombin III(이하 AT III로 표기) 결핍증은 외국에서는 비교적 흔한 질환으로 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 알려져 있으나[2] 우리나라에서의 발생율은 아직 알려져 있지 않다. Tait RC[3]등의 건강한 수혈자의 혈액을 이용한 연구에 의하면 무증상의 AT III결핍증의 발생빈도는 500명에 한명이라고 보고하였으나 다른 연구에서 2,000명[4]에 한명에서 20,000명[5]에 한명 등 다양한 발생율을 보고하고 있다. AT III는 serine proteinase inhibitor로 4개의 oligosaccharide가 붙어있는 432개의 아미노산으로 구성된 분자량 58,200달톤의 single chain의 당단백이다[2].

AT III는 혈액 응고 proteinase의 일차적인 억제제로 coagulation proteinase를 비활성화 시킴으로서 혈관내의 혈전의 생성을 억제하는 역할을 하며 heparin의 존재하에 serine proteinase의 비활성화가 증가되기 때문에 heparin cofactor로 불리우기도 한다.

AT III 결핍증은 선천성과 후천성으로 구분되며 선천성 AT III 결핍증에는 다양한 기능성 장애가 보고되어 있다. 선천성 AT III 결핍증은 상염색체 우성으로 유전되고 남녀비는 동일하며 자손에의 발생율은 59%로 알려져 있다[2]. Prochownik에 의하면[6] 선천성 AT III 결핍증은 AT III antigen level이 감소하거나(type I) antigen level은 정상이지만 anti-thrombin 및 heparin cofactor activity가 모두 감소된 경우(type II) heparin cofactor activity만 감소된 경우(type III)로 나눌수 있다. 후천성 AT III 결핍증은 다양한 간질환, 자간증, 심각한 비만, 만성 신질환 그리고 미숙아 등에서 나타날 수 있다[7].

흔히 나타나는 임상적 양상은 혈전증의 가족력이 있거나 비교적 젊은 나이에 시작되는 반복적 혈전증 및 동맥성 혈전증, 임신중 발생한 혈전증, heparin 치료에 반응하지 않는 혈전증 등이다[8]. 가장 흔한 발현으로는 하지와 장골정맥의 정맥혈전이고 그외에 흔한 곳은 장간정맥의 혈전이다. 발생은 적지만 하대정맥, 신정맥, 간정맥, 간문맥, 액와정맥 등의 혈전이 보고되어 있고 두개정맥동 혈전도 보고되어 있다. 동맥의 혈전은 거의 보고 되어있지 않지만 동맥성 혈전으로 뇌졸증을 일으킨 예가 보고되어 있다[9]. 혈전색전의 위험은 수술, 임신, 수유, 분만, 감염, 외상 그리고 경구 피임약의 복용 등에 의해 증가된다.

출혈시간, 혈소판수, 그리고 일반적인 응고검사는 정상소견을 보이고 모든 응고 인자의 수치도 정상치를 보인다. AT III의 수치의 감소로 type I의 진단이 가능하고 가족들의 AT III 수치를 검사함으로서 유전성을 확인할수 있다. 또한 표적이 되는 proteinase의 비활성 정도를 확인함으로서 기능성 장애를 진단할 수 있다.

무증상 환자가 증상을 나타내는 나이는 매우 다양하고 무증상으로 지내는 경우도 많다. 최근 Netherland에서 시행된 연구에 의하면[10] AT III 결핍증 환자의 mortality는 정상인과 다르지 않다는 결론을 내렸다. 또 다른 연구에 의하면 혈전 생성은 15세에서 30세 사이에 증가하고 30세가 넘으면서 점차 감소한다고 한다. 장기간의 항응고제 치료의 합병증이 젊은 나이에는 그렇게 치명적이지 않기 때문에 예방적 치료가 이득이 될수가 있지만 40세가 넘으면 항응고 치료로 인한 위험이 이득을 넘게 된다. 그러므로 무증상의 경우 예방적 요법을 시행해야 할것인지는 이견이 많지만 일반적으로 예방적 항응고제 투여요법은 시행하지 않는다. 그러나 15세에서 40세 까지의 무증상의 환자의 경우 경구 항응고제(coumadin)을 사용하여 PT를 INR(international normalized ratio)가 1.5에서 2배정도 되도록 유지한다[8]. 혈전의 경험이 있는 환자의 경우 평생동안의 coumarin등의 항응고제 치료에 대한 동의가 이루어져있다. 이러한 치료는 혈전의 생성을 예방해주며 내인성 AT III의 수치를 높여준다. 그러나 이러한 치료가 혈전의 생성을 완전히 예방해 주는 것은 아니다. 예방요법과 같은 정도의 항응고제를 사용하며 급성 event가 발생하지 않는한 heparin의 사용은 필요가 없다.

고위험군의 환자들은 좀더 주의깊은 접근을 필요로 한다. 현재로서 경구 피임약의 복용, 임신, 분만 등이 혈전생성의 고위험 인자가 되는것은 확실하다. 이중 가장 문제가 되는것은 임신이다. 그러므로 임신시 예방요법은 필수적이다. Coumarin은 임신초기에 태아에 대한 영향때문에[11] 만약 임신이 확인되면 heparin으로 바꾼다. 이때 heparin을 계속 유지하거나 임신 제 3 기에 coumarin으로 바꾼뒤 분만 3~4주전에 다시 heparin을 사용하는 요법 모두가 성공적인것으로 평가된다. Heparin의 사용에 상관없이 분만 혹은 산욕기동안 혈장이나 AT III 농축제의 사용도 성공적인 것으로 평가된다. 현재까지의 보고에 의하면 AT III 대체 요법을 시행하는 동안 혈전 생성의 event가 생겼던 보고는 아직 없다. 수술도 혈전생성의 위험이

증가하는 인자이기 때문에 수술 혹은 침습적인 검사가 필요한 경우 heparin의 사용과 AT III 농축제의 사용이 추천된다.

급성 혈전성 질환이 있는 경우 heparin의 정주 치료가 필요하다. 그러나 일부 환자에서는 heaprin에 반응하지 않는 경우도 있다. 이런 경우 AT III 농축제의 투여가 혈전의 확산과 재발의 방지에 유효하다고 한다.

AT III 결핍증은 혈전색전증과 관련되어 기술되어 졌기 때문에 응고과정의 억제제로서의 AT III의 역할의 이해에 관한 발전이 계속되어져 왔다. 또한 이 분자에대한 구조 및 기능에 대한 이해와 혈액으로부터의 분리의 기술의 진보로 농축제의 대체요법이 가능하게 되었다. 이러한 제제의 사용은 고위험인자에 노출된 환자 혹은 급성기의 혈전색전증 환자의 사용에 매우 유효하며 heparin에 반응하지 않는 환자들에게도 효과적이어서 앞으로 많은 사용이 예상되고 있다.

결 론

AT III 결핍증은 비교적 흔한 질환으로 기술되어 졌으나 우리나라에서의 이에 대한 정확한 발생율 이나 임상적 보고는 드문편이다. 이 질환의 임상적 표현은 정맥의 혈전 혹은 색전으로 나타나며 동맥을 침범한 혈전에 대한 임상보고는 거의 없는 것으로 알려졌다. 40세이하의 무증상의 경우 경구 항응고제 투여가 추천되지만 그 이상의 나이에서는 일반적으로 추천되지 않는다.혈전 생성의 과거력이 있는경우 평생동안의 경구 항응고제를 투여한다. 임신, 수술 등의 고위험인자가 있는 경우 항응고제 투여 혹은 heparin이나 AT III 농축제를 사용한다.

저자 등은 우관상동맥을 침범한 혈전증으로 인한 하측벽 심근경색으로 발현된 Anti-thrombin III 결핍증 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

References

1) Egeberg O : *Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diathes Haemorrh 13 : 516, 1965*
2) D. Menache, B.J. Grossman and C.M. Jackson : *Antithrombin III : Physiology, deficiency and replacement therapy.Transfusion 32(6) : 580-587, 1992*
3) R.C. Tait, Isobel D. Walker, J.F. Davison, S.I.A. Islam, R. Mitchell : *Antithrombin activity in healthy blood donors : Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. Br J Haematol 75 : 141-142, 1990*
4) Rosenberg RD : *Actions and interactions of antithrombin and heparin. N Eng J Med 292 : 146-151, 1975*
5) Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH : *The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. Thromb Haemost 59 : 18-22, 1988*
6) Prochownik EV : *Molecular genetics of inheritied antithrombin III deficiencies. Am J Med 68 : 122-140, 1980*
7) G. Richard Lee, Thomas C. Bithell, John Foerster, John W. Athens, John N. Lukens : *Winthrobe's Clinical Hematology. 9th p1520-1522, Lea & Febiger, 1993*
8) Jack Hirsh, Franco Piovella, Mario Pini : *Congenital Antithrombin III deficiency Incidence and Clinical Features. Am J Med 87(Suppl 3B) : 34S-38S, 1989*
9) E.J. Johnson, C.R.M. Prentice, L.A. Parapia : *Premature Arterial Disease Associated with Familial Antithrombin III Deficiency. Thromb and Haemat 13-15, 1990*
10) Rosendaal FRHeijboer H, Briet E et al : *Mortality in hereditary antithrombin III deficiency-1830 to 1989. Lancet 337 : 260-262, 1991*
11) Hall JC, Pauli R, Wison KM : *Maternal and fetal sequale of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 68 : 122-140, 1980*
12) Halal F, Quenneville G, Laurin S, Loulou G : *Clinical and genetic aspects of antithrombin III deficiency. Am J Med Genet 14 : 737-750, 1983*
13) 송경순 : *Dysfunctional Antithrombin III 1*예. 대한임상병리학회지 *7 : 81-85, 1987*
14) N. Lukens : *Winthrobe's Clinical Hematology. 9th p 1520-1522, Lea & Febiger, 1993*
15) Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA : *Clinical experience in threatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. Am J Med 87(Suppl 3B) : 53S-60S, 1989*