

신증후군 환자에서 발생한 급성심근경색증

한림대학교 의과대학 내과학교실, 신장학과*

두영철 · 장명국 · 최조영 · 서유미 · 김재삼 · 고순희 · 한규록
오동진 · 유규형 · 김형직* · 임종윤 · 고영박 · 이 영

= Abstract =

Acute Myocardial Infarction in Young Man with Nephrotic Syndrome

Young-Cheoul Doo, M.D., Myung-Kuk, Jang, M.D., Jo-Yung Choi, M.D.,
Yu-Mi Seo, M.D., Jai-Sam Kim, M.D., Soon-Hee Koh, M.D.,
Kyoo-Rok Han, M.D., Dong-Jin Oh, M.D., Kyu-Hyung Ryu, M.D.,
Hyung-Jik Kim, M.D.,* Chong-Yun Rim, M.D.,
Young-Bahk Koh, M.D., Young Lee, M.D.

Division of Cardiology and Nephrology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, University of Hallym, Seoul, Korea*

The association between nephrotic syndrome and intravascular coagulation has been known for more than a century, but it was not until 1948 that a thrombotic diathesis in nephrotic patients was proposed¹⁾. The prevalence of thrombo-embolic complications is much higher in adult patients. Deep vein thrombosis of the leg is the most common complications in nephrotic adult and was responsible for one-third of the thrombo-embolic complications of nephrotic children^{2,3)}. Arterial thrombosis occurs less frequently and is seen primarily in children⁴⁾. We present a case of acute anterior myocardial infarction in a young man with nephrotic syndrome, secondary to minimal change glomerulonephritis, in which thrombosis of the proximal left anterior descending artery was the actual cause of acute myocardial infarction.

KEY WORDS : Nephrotic syndrome · Acute myocardial infarction · Arterial thrombosis.

서 론

신증후군 환자에서 응고 및 혈전용해과정에 관련된 여러 인자의 이상, 정맥저류, 혈액농축 그리고 혈액의 점도 증가로 인해 혈전-색전의 합병증 빈도가 증가하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 혈전-색전의 합병증은 성인환자에서 진단초기에 그리고 심부정맥에서 가장 많이 발생

하는 것으로 알려지고 있다^{2,3)}. 동맥에서의 혈전은 드물며 어린이 환자에서 주로 발생하는 것으로 그리고 폐동맥이나 대퇴동맥에서 주로 발생하지만 관동맥에서는 드문 것으로 보고되고 있다⁴⁾. 신증후군으로 진단된 젊은 남자환자에서 관동맥의 좌전하행지 근위부에 혈전에 의해 유발된 급성심근경색증을 경험 하였기에 증례보고 및 신증후군에서 혈전-색전의 합병증이 증가하는데 관련된 기전에 대하여 논의하고자 한다.

증 례

1. 현병력

30세 남자환자가 1시간이상 지속된 심한 전흉부 흉통을 주소로 아침 10시에 응급실로 내원하였다. 내원당시 검사한 심전도에서 V₂-V₆ 전벽 lead에 ST절의 상승이 관찰되었고(Fig. 1A) nitroglycerin등에 반응하지 않아 급성심근경색증으로 진단하고 t-PA 50mg을 30분간격으로 두번 정주로 주사하였다. 혈전용해제 치료후 흉통이 완화되고 심전도상의 ST절의 상승이 감소하였으나 혈전용해제 치료 2시간후 흉통이 재발하였고 심전도상 ST절의 상승이 관찰되었다(Fig. 1C). 응급으로 관동맥 조영검사를 실시하였다. 평소 건강하였던 환자로 과거력상 특이한 사항은 없었다.

2. 이학적 검사

내원당시 의식은 명료하였으며 비만의 소견을 보여주었지만 부종의 소견은 보이지 않았다. 혈압은 100/

70mmHg, 맥박은 100회/분, 호흡은 18회/분였다. 경정맥압은 5cmH₂O였으며 흉부청진상 이상소견은 없었고 심장청진상 S₃ 및 이상잡음의 소견은 없었다. 복부 및 사지의 이학적검사상 정상소견을 보여주었다. 입원 5일 후 사지 및 안면의 부종이 관찰되었고 오른쪽 폐하엽에 호흡음이 감소된 소견을 보였다.

3. 검사소견

일반혈액검사상 백혈구 19700/mm³, 혈색소 19.7g/dl, 혈액용적지수 57%, 혈소판 410,000/m³였고 전해질 및 BUN, Cr 수치는 정상범위에 있었다. 소변검사상 단백 및 적혈구가 2+였다. 지질검사상 총콜레스테롤은 388mg/dl, HDL 콜레스테롤은 65mg/dl, LDL 콜레스테롤은 282mg/dl 그리고 중성지방은 201mg/dl였다. 혈청 총단백 및 알부민은 각각 3.6g/dl, 0.8g/dl였다. anti-thrombin III는 14.7mg/dl(정상 : 22~39mg/dl), protein C와 protein S는 정상수치를 보였다. 24시간 모은 소변에서 하루 15g 이상의 단백이 검출되었고 Tropinin-T를 포함한 심근효소가 4시간안에 조기상승

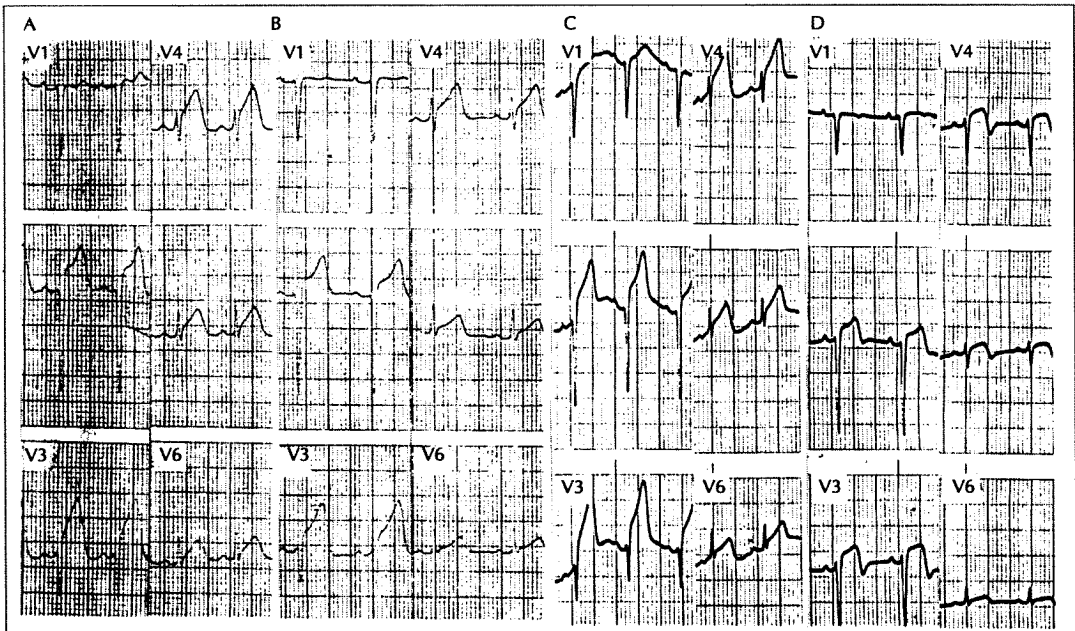


Fig. 1. A. An electrocardiogram (EKG) pre-admission before thrombolysis ST-segments elevation in V₂₋₆ leads were noted.

B. An EKG 1 hour post-thrombolysis

ST-segments elevation in V₂₋₆ leads were decreased

C. An EKG 2 hour post-thrombolysis, when chest pain recurred.

ST-segments in V₂₋₅ leads were re-elevated.

D. An EKG 5 hour post-thrombolysis (2 hours after intracoronary urokinase infusion), when chest pain was resolved and ST-segments in V₂₋₅ leads were decreased.

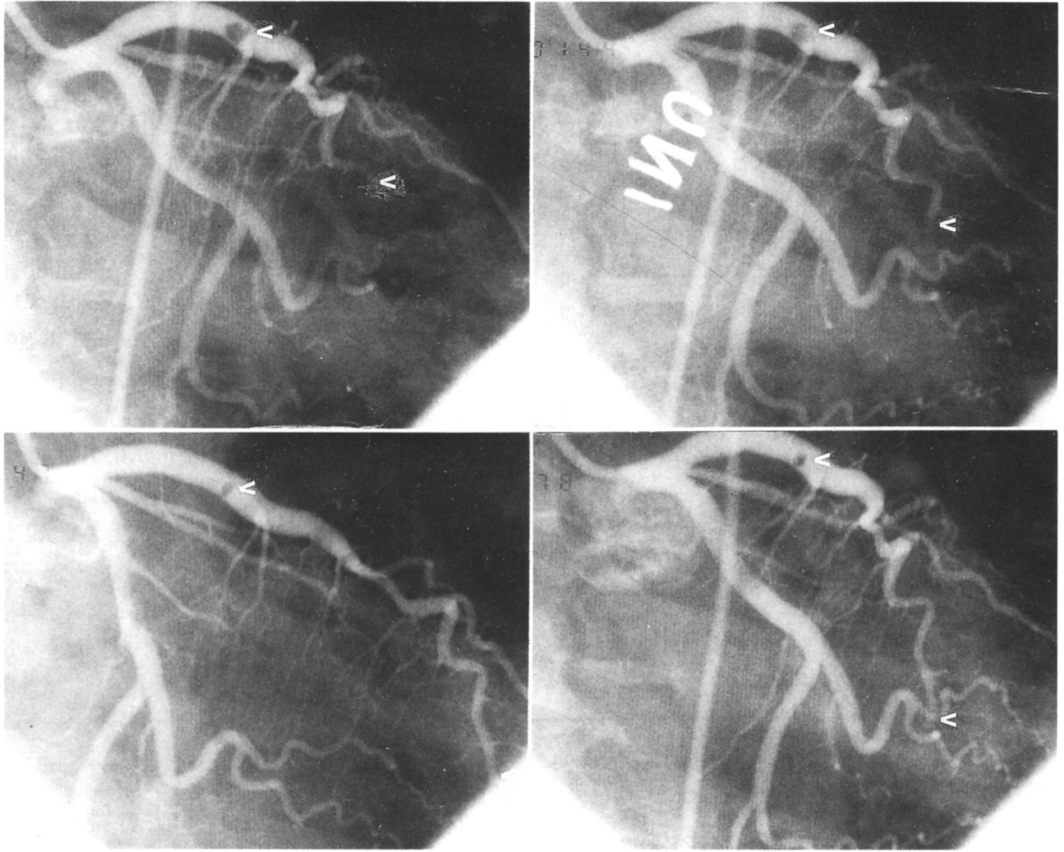


Fig. 2. A. Right anterior oblique (RAO) caudal view of the left coronary artery.

Initial coronary angiogram before intracoronary urokinase infusion.

The coronary angiography revealed 4.0×4.0mm round intraluminal filling defect in the proximal left anterior descending artery (LAD) with good forward flow (TIMI 3) and total occlusion in the distal LAD.

(<) Thrombus in the proximal LAD and in the distal LAD

B. RAO caudal view. 30 minutes post intracoronary urokinase infusion. The size of thrombus in the proximal LAD was decreased to 2.5×2.5mm oval shape and forward flow of the distal LAD improved.

C. RAO caudal view. 1 hour post intracoronary urokinase infusion.

The size of thrombus in the proximal LAD was decreased to 1.5×1.5mm.

D. The next morning, follow-up coronary angiogram was performed.

The size of thrombus in the proximal LAD was decreased to 1.0×1.0mm oval shape with improvement in forward flow of the distal LAD.

을 보여주었고 혈전용해에 치료후 72시간에 재상승의 양상을 보여주었다(Table 1). 신장초음파 검사상 정상 크기 및 실질소견을 보였고 신장맥의 혈전은 없었다. 심장초음파 검사상 심첨부의 무운동소견 및 전벽의 경미한 심근운동 감소를 관찰할 수 있었다. 입원후 2주에 시행한 신장생검상 Minimal change의 사구체신염 소견을 보였다(Fig. 3).

4. 치료 및 경과

혈전용해제 치료후 2시간에 증상이 재발되어 실시한

응급 관동맥조영검사상 좌전하행지의 근위부에 4.0×4.0mm 크기의 등근 혈전이 관찰되었고 원위부는 완전폐쇄의 소견을 보였다(Fig. 2A). 혈전용해제 치료로 좌전하행지 근위부의 병변은 성공적으로 재관류가 되었고 혈전의 일부가 원위부 색전되어 완전폐쇄 및 증상재발을 발생한 것으로 생각되어 관동맥내로 urokinase 200,000 unit를 일시에 주사하였고 600,000 unit는 30분이상 천천히 주사하였다. 혈전용해제 주사후 관동맥 조영검사에서 좌전하행지 근위부의 혈전은 크기가 1.5×1.

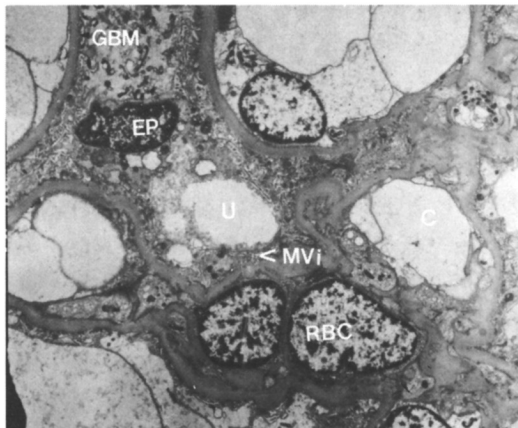
Table 1. Serial measurements of cardiac enzymes

	CK(IU/L)	CK-MB (IU/L)	Tn-T (ng/ml)
Before Thrombolysis	101	0	0.03
After Thrombolysis			
30 min	83	3.1	0.08
60 min	88	5.8	0.22
90 min	161	13.7	0.58
2 hour	130	13.6	0.60
3 hour	131	14.6	1.02
4 hour	220	30.3	1.78
4.5 hour	606	122	1.71
6 hour	567	*	*
24 hour	412	*	*
72 hour	145	0	2.66
1 week	120	0	0.02
2 week	89	0	0.01

CK : Creatine kinase, CK-MB : Creatin kinase isoenzyme MB fraction

* : Results were not available

Troponin-T(Tn-T) : Discriminate value for cardiac injury-0.1 ng/ml

**Fig. 3.** Electromicroscopic study of the Kidney (Renal Biopsy).

Minimal Glomerular changes : Glomerular basement membrane (GBM) are diffusely thickened and epithelial cells (EP) are markedly swollen. Foot processes are diffusely effaced and showed microvillous transformation (MVI).

5mm oval 모양으로 감소하였고 원위부의 병변으로 antegrade flow도 증가하였으며 이와 함께 흉통의 감소 및 ST절의 상승도 감소되었다(Fig. 2C). 다음날 아침에 실시한 관동맥조영검사상 혈전의 크기도 1.0×1.0mm oval 모양으로 감소하였으며 원위부의 혈류도 더

증가된 소견을 보여주었다(Fig. 2D).

내원전 및 내원당시 특이한 이상소견이 없다가 입원후 5일부터 사지 및 안면에 부종이 발생하였고 우측폐에 늑막삼출액이 발생하였다. 그리고 검사상 총콜레스테롤이 증가하였고 혈청 Albumin이 0.8g/dl로 감소되어 있으며 24시간 모은 소변에서 15g 이상의 단백이 검출되어 임상적으로 신증후군으로 진단할 수 있었으며 신장생검상 Minimal change의 사구체신염소견을 보여 신증후군으로 확진할 수 있었다. 환자는 이뇨제 및 알부민공급 그리고 steroid치료를 한 후 부종 및 단백뇨 정도가 감소하였고 steroid 및 항응고치료를 계속하고 퇴원하여 현재 외래에서 steroid 용량을 감소시키고 있다.

고 안

신증후군과 혈관내 응고와의 관련성은 1948년 Addis¹⁾가 신증후군 환자에서 thrombotic diathesis의 관련성에 대하여 제안한 후에야 잘 알려지게 되었다. Loach등²⁾에 의한 임상조사에 의하면 혈전-색전 합병증의 빈도는 1.9%이며 특히 성인 신증후군 환자에서는 평균 26%로 빈도가 증가하는 것으로 보고되고 있다. 혈전은 신증후군의 어느시기에서도 발생할 수 있으며 그중 진단후 초기 몇개월안에 가장 많이 발생하는 것으로 알려지고 있다. 특히 하지의 정맥에 혈전이 성인 신증후군 환자에서는 가장 많이 발생하는 합병증이며 소아 신증후군 환자에서는 모든 혈전-색전 합병증의 1/3를 차지하는 것으로 보고되고 있다³⁾. 정맥에서의 혈전과 다르게 동맥에서의 혈전은 아주 드물게 발생하며 주로 폐동맥이나 대퇴동맥에 발생하며 관동맥에서의 혈전은 더욱 드물어 증례로만 보고되고 있다⁴⁾. 본 증례는 상기에서 언급하였던 임상적 특성과는 다르게 젊은 남자환자에서 관동맥의 혈전에 의한 급성심근경색증으로 내원한 환자로 정맥의 혈전의 증거는 없었던 예였다.

신증후군 환자에서 이러한 혈전-색전의 합병증이 발생하는 기전에 대하여 가능한 몇가지가 제안되고 있으며 그중 1) 응고 및 혈전용해과정에 관련된 여러인자의 이상 2) 정맥저류 3) 혈액농축 4) 혈액의 점도증가 등이 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다.

Varizi등은⁵⁾ 신증후군 환자에서 혈액응고인자 Factor IX, XI, XII이 감소되어 있다고 보고하고 있으며 단백질의 분자량이 비교적 작아 소변으로 소실되어 발생하

는 것으로 설명하고 있다. 이와 반대로 저알부민혈증으로 인해 Factor II, V, VII, X, XIII는 간내합성이 증가하여 혈중에 이상적으로 증가되는 것으로 보고되고 있다⁶⁻⁸⁾. 그러나 이러한 변화가 반드시 과응고상태(hypercoagulable state)와 관련되어 있는 것은 아니며 환자에 따라서는 이러한 응고인자의 변화가 일정하지 않거나 경미하게 발생되기도 한다. 혈전-색전 합병증의 발생에 있어 과응고상태에 대한 직접관련성은 fibrinogen의 대사에 대한 연구에 의해 제시되었다. plasma fibrinogen이 간내합성의 증가로 인해 신증후군환자에서 일정하게 증가되어 있으며 plasma fibrinogen의 chromatography에 의해 plasma fibrinogen의 polymerization이 증가되어 있는 것이 확인되었고 또 fibrinogen 또는 fibrin의 proteolytic derivative도 증가되어 있으며 이러한 변화는 신증후군이 치료되면서 정상으로 회복되는 것으로 알려지고 있다¹⁰⁾. 그러나 본 증례에서는 plasma fibrinogen이 196mg/dl(정상: 200~400mg/dl)로 증가되어 있지 않았다. 그외 fibrinolytic and anti-thrombin system의 일부인자의 농도에 변화가 관찰되며¹¹⁾ plasminogen의 농도와^{4,12)} antithrombin III의 혈중농도의 감소¹³⁻¹⁵⁾로 procoagulant factor를 불활성화 하지 못하여 신증후군 환자에서 혈전형성 및 과응고상태의 주된 요인으로 설명하고 있으나¹⁵⁾ anti-thrombin III 농도가 알부민이 2g/dl 이하로 감소되어 있는 경우에만 의미있게 감소되어 있으며¹⁶⁾ anti-thrombin III 농도가 감소되어 있는 만큼 상대적으로 total anti-thrombin III를 증가시켜 주는 alpha 2-macroglobulin, protein C의 농도가 증가되어¹⁰⁾ 이것으로만 전체를 설명하기는 어려울 것으로 생각된다. 그리고 본 증례에서 알부민(0.8g/dl) 농도가 심하게 감소되어 있었고 anti-thrombin III 농도도 14.7mg/dl(정상: 22~39mg/dl)로 감소되어 있었으나 proteic C 농도는 정상으로 alpha 2-macroglobulin을 측정하지 못하였으나 상기의 변화가 항상 일정하게 발생하며 과응고상태의 전체적인 설명으로 생각하기는 어려울 것으로 생각된다.

혈소판이 신증후군 환자의 응고장애에 중요한 역할을 할 것으로 생각되는데 그러한 이유로 thrombocytosis가 신증후군 환자에서 빈번하게 관찰되며 platelet aggregability가 증가되어 있으며 platelet degranulation이 관찰되는 등의 platelet activity가 증가되어 있는

것이 관찰되기 때문이다. 이러한 platelet hyperaggregability가 단백뇨 정도 및 혈중 콜레스테롤 정도와 비례하는 것으로 platelet aggregation을 방지하는 요소 및 알부민의 소실에 기인한 것으로 설명하고 있다¹⁹⁾. 본 증례에서도 혈소판 수가 증가되어 있었으며 혈당도에 대한 검사를 하지 않았지만 합병증 발생에 부분적인 역할을 할 것으로 생각된다.

이러한 응고 및 혈전용해과정의 이상과 관련하여 신증후군 환자에서 혈전-색전의 합병증을 설명하는 것 외에 저알부민혈증, 이노제사용, thrombocytosis등으로 인한 혈액농축, 혈액의 점도증가 그리고 정맥저류등의 요인이 합병증 발생에 기여할 것으로 생각된다^{2,19)}.

결론적으로 신증후군 환자에서 혈전-색전등의 합병증은 저알부민혈증, 응고 및 혈전용해에 관련된 요인의 소변내 소실과 이차적인 간내합성증가, fibrinogen과 platelet 합성증가 및 활성도 증가 그리고 상기의 변화 및 치료와 관련하여 생긴 혈액농축, 혈액점도증가, 정맥저류등이 종합적으로 작용하여 합병증 발생에 기여할 것으로 생각되며 신증후군 환자를 치료함에 있어 이러한 가능성을 모두 고려해야 할 것으로 사료된다.

요 약

신증후군 환자에서 혈전, 색전의 합병증은 주로 성인 환자에서, 진단초기에 하지에 그리고 정맥에 가장 많이 발생하는 것으로 보고되고 있으며 동맥은 드물며 특히 관동맥에서의 발생은 증례로만 보고되고 있다. 이러한 합병증은 응고 및 혈전용해과정에 관련된 인자의 농도의 변화 및 혈액 농축, 혈액점도증가 그리고 정맥저류등의 기전이 종합적으로 관련되어 발생하는 것으로 생각할 수 있겠다. 젊은 남자 신증후군 환자에서 관동맥의 좌전하행지 근위부의 혈전에 발생한 전벽 급성심근경색증을 경험하였기에 증례보고 및 혈전-색전의 합병증 발생에 관련된 기전에 대하여 논의 하고자 하였다.

References

- 1) Addis T : *Glomerular nephritis, diagnosis and treatment*. New York : Macmillan vol 1 : 216, 1948
- 2) Llach F : *Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syn-*

- drome. Kidney Int* 28(3) : 429-439, 1985
- 3) Egli F, Elmiger P, Stalder G : *Thromboembolism in the nephrotic syndrome. Pediatr Res(abs)* 8 : 903, 1974
 - 4) Cameron JS : *Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. Adv Nephrol* 13 : 75-114, 1984
 - 5) Vaziri ND, Ngo JLT, Ibsen KH, Mahalwas KH, Roy S, Hung EK : *Deficiency and urinary loss of factor XII in nephrotic syndrome. Nephron* 32 : 342-346, 1982
 - 6) Copola R, Guerra L, Ruggeri ZM, Tarantino A, Mannucci PM, Ponticelli C : *Factor VIII/von Willebrand factor in glomerular nephropathies. Clin Nephrol* 16 : 217-222, 1981
 - 7) Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB : *Nephrotic syndrome : A hypercoagulable state. Arch Intern Med* 127 : 1021-1027, 1971
 - 8) Thomson C, Forbes CD, Prentice CR, Kennedy AC : *Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. Q J Med* 43 : 399-407, 1974
 - 9) Kanfer A, Kleinknecht D, Broyer M, Josso F : *Coagulation studies in 45 cases of nephrotic children. Kidney Int* 31 : 772-780, 1970
 - 10) Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M, Robson AM : *Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. Kidney Int* 31 : 772-780, 1987
 - 11) Scheinman KI, Stiehm ER : *Fibrinolytic studies studies in the nephrotic syndrome. Pediatr. Res* 5 : 206-212, 1971
 - 12) Shimamatsu K, Onoyama K, Maeda T, Ohryoji S, Fujimi T, Omae T : *Massive pulmonary embolism occurin with corticosterid and diuretics therapy in a minimal change nephrotic patient. Nephron* 32 : 78-79, 1982
 - 13) Boneu B, Boissou F, Abbal M, Sie P, Caranobe C, Barthe P : *Comparison of progressive antithrombin activity and the concentration of three inhibitors in nephrotic syndrome. Thromb Haemost* 46 : 623-625, 1981
 - 13) Jorgensen KA, Stofferson E : *Antithrombin III and the nephrotic syndrome. Scand J Haematol* 22 : 442-448, 1979
 - 15) Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Tilburg NHV, van Es LA : *Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in nephrotic syndrome. Am J Med* 65 : 607-613, 1978
 - 16) Andrassy K, Ritz E, Bommer J : *Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. Klin Wochenscher* 58 : 1029-1036, 1980
 - 17) Richman AV, Kasnic G Jr : *Endothelial and platelet reactions in the idiopathic nephrotic syndrome : An ultrastructural study. Hum Pathol* 13(6) : 548-553, 1982
 - 18) Kuhlmann U, Steurer J, Rhyner K : *Platelet aggregation and beta thromboglobulin levels in nephrotic patients with and without thrombosis. Clin Nephrol* 15(5) : 229-235, 1981
 - 19) Shalhoub RJ : *Pathogenesis of lipid nephrosis : A disorder of T-cell function. Lancet* 7(2) : 556-560, 1974