

심부정맥 혈전증 및 폐동맥 색전증으로 나타난 고호모시스테인혈증 1예

국립의료원 내과

이성호 · 최세호 · 이종현 · 선경윤 · 주신배

A Case of Hyperhomocysteinemia Manifested by Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism

Sung-Ho Lee, M.D., Se-Ho Choi, M.D., Jong-Hyun Lee, M.D., Kyoung-Youn Seon, M.D. and Shin-Bae Joo, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Homocysteine has been reported as an independent risk factor of intravascular thrombosis and atherosclerosis by its participation in vascular endothelial cell dysfunction, platelet activation and thrombus formation. The serum homocysteine concentration is influenced by not only heredity, but also by environmental factors, and it interacts with the former reported risk factors of atherosclerosis. We report here on a case of a young patient with hyperhomocysteinemia that manifested by deep vein thrombosis and pulmonary embolism. (*Korean J Hematol* 2006;41:110-114.)

Key Words: Pulmonary embolism, Deep vein thrombosis, Hyperhomocysteinemia

서 론

호모시스테인은 심혈관 질환의 위험인자로 알려져 있으나 혈관 질환의 발생에 대한 분명한 역할에 대해서는 아직 논란이 많다. 호모시스테인은 혈관 내피 세포의 손상 및 기능이상을 일으켜 혈소판의 응집 및 혈전 생성을 촉진시킴으로써 혈관 내 혈전 생성 및 동맥 경화증을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 고호모시스테인혈증의 발생 원인에는 여러 가지가 있으나 선천적 대사 이상이 주로 많은 것으로 알려져 있고 후천적인 원인에 의해서도 발생한다.¹⁾ 고호모시스테인혈증은 기존의 알려진 심혈관 질환의 위험인자와 상호작용을 하며 심혈관 질환의 발생률을 높인다.²⁾ 저자들은 젊은 환자에서 심부정맥혈전증과 폐동맥색전증으로 나타난

고호모시스테인혈증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 서○○, 남자, 32세

주 소: 흉통, 호흡곤란

현병력: 내원 1개월 전부터 우측 하지의 부종 및 통증, 3주 전부터 노작성 흉통 및 호흡곤란(NYHA class II)이 있었으나 치료받지 않고 지내오던 중 내원 5일 전부터 안정 시에도 발생하는 흉통 및 호흡곤란(NYHA class IV)이 지속되어 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 광고회사 기획팀에서 사무직으로 근무하였고 병원 내원 전까지 건강하게 잘 지내온 젊은 남자였

접수 : 2006년 3월 12일, 수정 : 2006년 5월 19일

승인 : 2006년 6월 3일

교신저자 : 주신배, 서울시 중구 을지로 6가 18-79

☎ 100-196, 국립의료원 내과

Tel: 02-2260-7270, Fax: 02-2269-7036

E-mail: sbjookr@nate.com

Correspondence to : Shin-Bae Joo, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

18-79 Euljiro 6-ga, Jung-gu, Seoul 100-196, Korea

Tel: +82-2-2260-7270, Fax: +82-2-2269-7036

E-mail: sbjookr@nate.com

다. 15년간 소주 2~3병씩 주 3~4회 마셔왔고 15갑년의 흡연력을 가지고 있었다. 식사는 규칙적으로 해왔고 편식은 하지 않았다. 체질량지수는 22.6kg/m^2 였다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 $134/79\text{mmHg}$, 맥박수는 분당 123회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 36.2°C 였고 급성 병색이 보였다. 심음은 규칙적이고 잡음은 청진되지 않았으며 우폐야에서 호흡음이 감소된 소견이 보였다. 우측하지에서 함요 부종(pitting edema)이 촉진되었다.

검사실 소견: 내원 당시 측정된 말초혈액 검사상 혈색소 18.5g/dL , 적혈구 용적 55.2% , 백혈구 $11,600/\text{mm}^3$, 혈소판 $270,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학 검사는 BUN 16mg/dL , creatinine 0.9mg/dL , AST 21U/L , ALT 22U/L 이었으며, CK-MB 1.5ng/mL (정상치: $0\sim 4.3$), myoglobin 84.2 ng/mL (정상치: $0\sim 107$), troponin I 0.29ng/mL (정상치: $0\sim 1$), BNP (brain natriuretic peptide) 362 pg/mL (정상치: $0\sim 100$)이었다. 전해질 검사상 Na 141mEq/L , K 3.9mEq/L , Cl 108mEq/L , 동맥혈 가스 검사상 pH 7.489 , pCO_2 23.2mmHg , pO_2 57.8mmHg , HCO_3 17.2mEq/L , O_2 포화도 92.6% 였다.

심전도 검사: 심박수는 분당 110회였고 율동은 규칙적이었으며 사지유도 II, III, aVF 및 전흉부유도 V1~4에서 T파 역위를 보였다.

흉부 방사선 검사: 특이소견 없었다.

특수 검사: 환자의 흉통, 호흡곤란, 심전도 소견에 따라 급성 관상동맥 증후군을 의심하여 응급으로 시행한 관상동맥 조영술상 좌, 우 관상동맥 모두 특이소견 없었고 좌심실 조영술상 좌심실의 기능은 정상이었다. 폐동맥의 혈관 폐색을 배제하기 위하여 폐동맥 조영술(Fig. 1) 및 흉부 전산화 단층 촬영(Fig. 2A, 2C)을 시행하였고 우폐동맥의 아전폐색 및 좌폐동맥의 부분폐색 소견이 관찰되었으나 좌우폐야에서 부분적으로 측부순환이 이루어지고 있는 소견을 보였다. 폐동맥 색전증 진단하에 제2병일째 시행한 D-dimer는 $1,730\text{ng/mL}$ (정상치: $0\sim 400$)이었으며, 유전성 과응고혈증을 감별하기 위해 실시한 검사상 혈중 호모시스테인이 $63.29\text{ }\mu\text{mol/L}$ (정상치: $7.26\sim 16.79$)로 중등도 증가소견을 보였고 그 외 인자들은 protein C 98% (정상치: $70\sim 130$), protein S 99.6% (정상치: $50\sim 150$), antithrombin III 23.1mg/dL (정상치: $22\sim 35$), lupus anticoagulant 0.8 Sren/Confir (정상치: $0.8\sim 1.2$)으로 정상이었다. 고호모시스테인혈증의 원인을 감별하기 위해 시행한 검사상 folate 2.11ng/mL (정상치: $1.5\sim 16.9$), vitamin B12 487.93pg/mL (정상치: $160\sim 970$)이었고 갑상선 기능

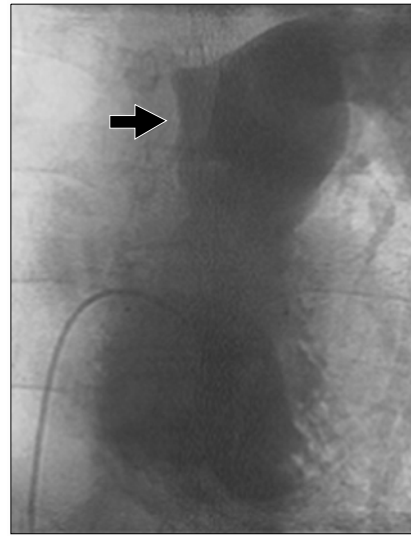


Fig. 1. Pulmonary angiogram shows filling defect in right pulmonary artery.

검사상 T3 182ng/dL (정상치: $80\sim 200$), Free T4 14 pg/mL (정상치: $7.8\sim 19.4$), TSH 3.09mU/L (정상치: $0.3\sim 4$)이었다. 심장 초음파 검사상 경도의 우심실 확장 소견, 경도 삼첨판 역류 소견이 관찰되었다. 제6병일째 시행한 하지 심부정맥 조영술상 우슬와정맥(right popliteal vein) 및 우천대퇴정맥(right superficial femoral vein)의 근위부에 심부정맥 혈전 소견이 관찰되었고(Fig. 3A) 제8병일째 시행한 폐관류스캔상 우폐야 및 좌폐야 상분절의 다발성 관류결손 소견이 관찰되었다.

경과 및 치료: 폐동맥 색전증 진단하에 unfractionated heparin (UFH)을 bolus로 $5,000$ 단위 정주 후 부분활성 프로트롬빈 시간(aPTT)을 정상치의 $2\sim 2.5$ 배(UFH $1,000$ 단위/시간)로 유지하며 노모그램에 의해 UFH의 용량을 조정하였고, recombinant tissue plasminogen activator를 2시간 동안 100mg 정주하였다. 이후 헤파린은 저분자량 헤파린(1mg/kg , 2회/일)으로 전환하였다. 혈전 색전증에 대해서는 동맥혈 가스 검사, 흉부 전산화 단층 촬영, 하지 심부정맥 조영술로 추적관찰을 하였다. 추적검사상 혈전 용해의 소견이 뚜렷하지 않아 유로키나아제를 추가 투여(5일 동안 300 만 단위 정주)하였다. 제10병일부터 증상 및 동맥혈 가스 검사상에서 점진적인 호전 소견을 보이면서 제13병일 이후로 시행한 방사선 추적 검사상 호전된 소견이 관찰되었다(Fig. 2B, 2D, 3B). 장기 항혈전 치료로는 warfarin을 투여하였다. 고호모시스테인혈증에 대해서는 엽산을 투여하였고 제47병일째 추적 관찰한 혈중 호모시스테인의 농

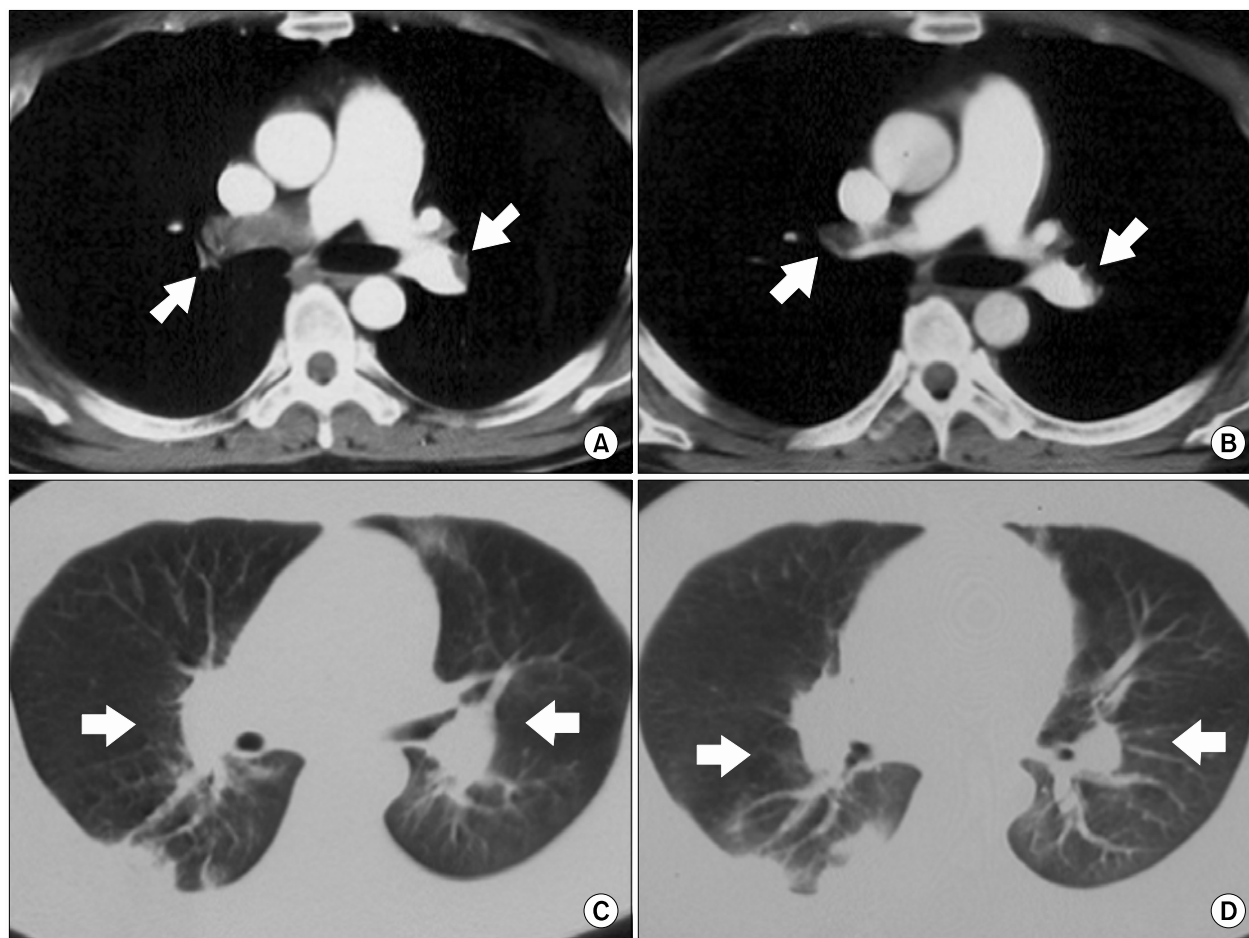


Fig. 2. Dynamic enhanced computed tomography (CT) scan of the chest on admission shows near total filling defect in right pulmonary artery and partial filling defect in left pulmonary artery (A) and decreased amount of filling defect in right pulmonary artery and disappeared filling defect in left pulmonary artery after management by recombinant tissue plasminogen activator and urokinase (B). Dynamic enhanced CT scan with lung window on admission shows collateral circulations of both lungs (C) and slightly improved collateral circulations of both lungs after management by recombinant tissue plasminogen activator and urokinase (D).

도가 초기 $63.29 \mu\text{mol/L}$ 에서 $12.03 \mu\text{mol/L}$ 로 감소하였다. 환자는 현재 외래에서 warfarin을 사용하여 INR을 1.5~2.0으로 유지 중이고 엽산 투여는 지속하고 있다.

고 찰

본 증례는 건강하게 사회활동을 유지해왔던 30대 초반의 남자 환자로 환자의 병력이나 가족력상 대량의 혈전증을 초래할 만한 위험인자가 없었다. 이러한 건강한 사람에서 혈전증을 유발할 수 있는 경우는 드물지만 몇 가지 경우가 있다. 먼저 유전적 소인으로 혈액 응고인자 이상을 초래하는 Factor V Leiden 양성, protein C 결핍증, protein S 결핍증, antithrombin III 결핍

증, plasminogen 결핍증 등이 있으며,³⁾ 최근 혈전증의 새로운 중요인자로 대두되는 고호모시스테인 혈증이 있다. 1969년 혈중 호모시스테인이 증가된 호모시스틴 요증(homocystinuria) 소아에서 광범위한 동맥 혈전증 및 죽상경화증이 발생한 것이 보고되었고 혈중 호모시스테인의 증가가 죽상경화성 혈관 질환을 유발할 수 있음이 제시되었다.⁴⁾ 이후 호모시스테인이 혈관 내 혈전 생성 및 동맥경화증의 독립적인 위험인자로 작용함이 알려지게 되었다. 또한 고호모시스테인혈증은 심부정맥 혈전증의 위험인자로서 고호모시스테인혈증의 심부정맥 발생 위험도는 고호모시스테인혈증의 동맥경화증 발생 위험도와 비슷한 정도로 보고되었다.⁵⁾ 본 증례의 경우 혈중 호모시스테인 증가에 의해 혈전증이

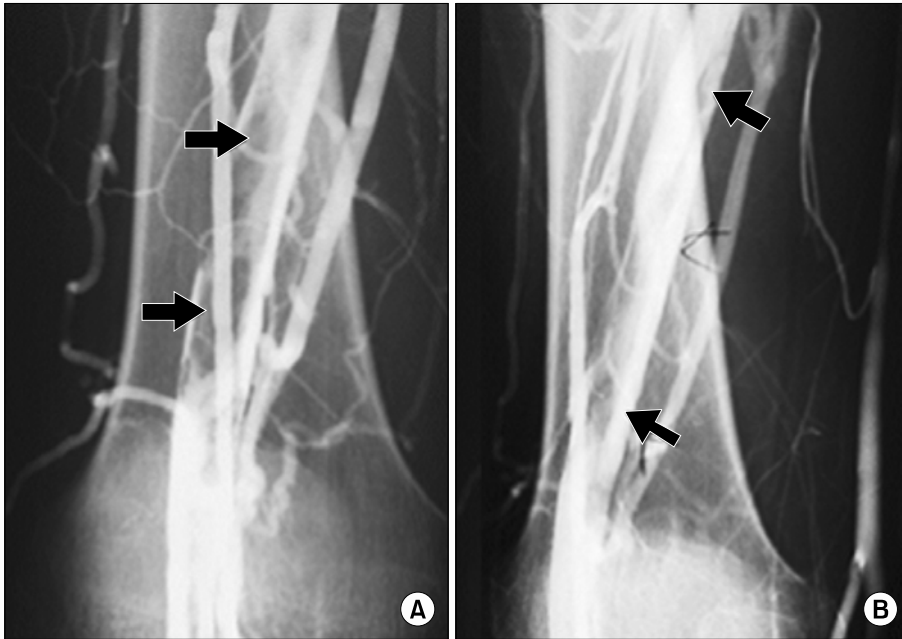


Fig. 3. Right lower extremity venography on sixth day of hospitalization shows long segmental filling defects in popliteal vein and proximal portion of superficial femoral vein (A) and decreased amount of filling defects in popliteal vein and proximal portion of superficial femoral vein after management by recombinant tissue plasminogen activator and urokinase (B).

발생하였다고 확증할 수는 없겠으나 다른 위험인자가 전혀 없는 상태에서는 호모시스테인에 의해 대량의 혈전증이 발생했을 가능성이 가장 클 것으로 보인다.

호모시스테인은 필수 아미노산인 methionine이 대사되면서 생기는 물질로서 sulfur기 함유로 인한 유해한 성상을 지니고 있어 혈관 내피 세포에 대한 직접적인 독성작용, 산화질소(NO)의 생성 감소, 혈관 평활근 세포의 증식, 저비중 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)의 자가산화(auto-oxidation) 촉진, 헤파린 황산염(heparin sulfate)의 합성 감소, thrombomodulin의 세포표면 발현(cell-surface expression) 감소, vascular adhesion molecule-1의 발현 증가 등의 기전으로 혈관 내 혈전 생성 및 동맥경화를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ 호모시스테인 농도의 증가는 산소유리기의 과다생성을 유발하고 이는 직접적으로 혈관 내피 세포를 손상시킨다. 이에 따라 혈전을 생성하게 되며 칼슘 축적을 증가시키고 arteriosclerotic plaques를 형성한다.^{2,9,10)} 고호모시스테인혈증은 혈중 호모시스테인의 농도에 따라 경도($15 \sim 30 \mu\text{mol/L}$), 중등도($31 \sim 100 \mu\text{mol/L}$), 중증도($>100 \mu\text{mol/L}$)로 분류되는데,¹¹⁾ 본 증례의 경우 중등도의 고호모시스테인혈증이 있었고 심부정맥 혈전증 및 이에 의한 폐동맥 색전증이 관찰되었다.

고호모시스테인혈증의 원인은 크게 유전성 요인과 후천성 요인으로 나뉜다. 유전성 고호모시스테인혈증의 경우 3세에서 5세 사이에 수정체 전위, 정신지체 등이 약 반수에서 동반되고 10세 이전에 골다공증, mar-

fanoid habitus 및 관상동맥, 신동맥, 뇌동맥 등에서 치명적인 혈관 합병증을 유발한다.¹²⁾ 본 증례의 경우 유전적인 이상 유무를 검사할 수 없었으나 내원 전까지 정신지체, 수정체 전위, 골다공증 등 유전적 이상에 의한 증상이 없었고 내원 후 시행한 검사상 후천적인 요인들도 배제되어 고호모시스테인혈증에 대한 직접적인 원인은 찾을 수가 없었다.

고호모시스테인혈증의 치료는 발생 원인에 따라 다양하지만 일반적으로 비타민 B12를 포함한 항산화 비타민과 엽산 보충 요법이 혈중 호모시스테인 농도를 감소시키고 혈관 내피 세포기능을 호전시키는데 효과적이다.¹³⁾ 대부분의 환자에서 저용량($1 \sim 5 \text{mg/일}$)의 엽산 투여가 호모시스테인의 혈중 농도를 빠르게 감소시켜 보통 4주에서 6주 사이에 정상화 되고 엽산 단독 투여 외에도 엽산과 비타민 B12 및 B6의 병합 투여도 혈중 호모시스테인 농도를 감소시키는데 효과적이다.¹⁴⁾ 특히 호모시스테인 농도가 높을수록 엽산 보충 요법에 의한 호모시스테인 농도의 감소 효과가 크다.¹⁵⁾ 본 증례의 경우 혈중 호모시스테인 농도가 내원 시 $63.29 \mu\text{mol/L}$ 였으나 엽산 투여 2주 후 $14.14 \mu\text{mol/L}$, 5주 후 $12.03 \mu\text{mol/L}$ 로 감소하였다.

요 약

호모시스테인은 혈관 내피 세포의 기능 이상, 혈소판 활성화 및 혈전 형성에 관여하여 혈관내 혈전생성

및 동맥경화증의 독립적인 위험인자로 보고되고 있다. 혈중 호모시스테인 농도는 유전뿐 아니라 환경적인 영향도 받으며 기존의 알려진 동맥경화증 위험인자와 상호작용적인 효과를 보여준다. 저자들은 젊은 환자에서 심부정맥 혈전증과 폐동맥 색전증으로 나타난 고호모시스테인혈증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
- 2) Refsum H, Ueland PM. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:533-9.
- 3) Adcock DM, Fink L, Marlar RA. A laboratory approach to the evaluation of hereditary hypercoagulability. *Am J Clin Pathol* 1997;108:434-49.
- 4) McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1975;22:215-27.
- 5) den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
- 6) Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367-75.
- 7) Langman LJ, Ray JG, Evroviski J, Yeo E, Cole DE. Hyperhomocysteinemia and the increased risk of venous thromboembolism: more evidence from a case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:961-4.
- 8) Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369-73.
- 9) Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 1998;137:23-8.
- 10) Gardemann A, Weidemann H, Philipp M, et al. The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999;20:584-92.
- 11) Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
- 12) Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 2334.
- 13) Kuch B, Bobak M, Fobker M, et al. Associations between homocysteine and coagulation factors--a cross-sectional study in two populations of central Europe. *Thromb Res* 2001;103:265-73.
- 14) Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL. Folic acid--an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48: 215-21.
- 15) Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999;69:99-104.