

혈장교환술에 불응한 혈전성혈소판감소성자반증에서 비장절제술 1예

이영진^{1,4} · 심 혁² · 박동은³

원광대학교 의과대학 진단검사의학과교실¹, 내과학교실², 외과학교실³, 의과학연구소⁴

A Splenectomy in Plasma Exchange Refractory Thrombotic Thrombocytopenia Purpura

Young-Jin Lee, M.D.^{1,4}, Hyeok Shim, M.D.², and Dong-Eun Park, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine, Internal Medicine² and Surgery³, Institute of Wonkwang Medical Science⁴, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, and variable abnormalities in renal function and mental status. The pathogenesis of TTP is related to an inhibitor or deficiency of the von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats; ADAMTS-13) that cleaves the large vWF multimers. Uncleaved, large vWF molecules are present in TTP and induce thrombosis in small vessels. Even though plasma exchange was proven effective in TTP, 20-40% of the cases showed refractory to plasma exchange. We describe a 41 years old female with plasma exchange refractory TTP who was completely recovered from anemia, thrombocytopenia, and accompanying symptoms following splenectomy. (*Korean J Lab Med* 2006;26:119-22)

Key Words : TTP, vWF, ADAMTS-13, Plasma Exchange, Splenectomy

서 론

혈전성혈소판감소성자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)은 미세혈관병용혈빈혈, 혈소판감소, 발열, 신경계증상, 신장장애의 특징적인 증상이 나타나며, 약물, 감염, 골수이식, 자가면역질환 등과 관련되어 주로 성인에서 발병된다[1]. TTP에서 von Willebrand factor (vWF) 분해 효소인 ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats)-13 농도는 심하게 감소되어 있다. 반면 용혈성요독성 증후군(hemolytic uremic syndrome: HUS)은 세균감염에 의해 형성된 독소에 의해 주로 소아에서 발병되며 저명한 신장장애가

포함된 특징적인 증상이 나타나고 ADAMTS-13 농도가 정상 또는 약간 감소되는 점에서 TTP와 구분될 수 있다[2-4]. TTP의 발병기전은 선천적 또는 후천적으로 ADAMTS-13이 감소되어 이항화 결합부위의 vWF가 분해되지 않고, 분해되지 않은 다른 vWF와 결합하여 비정상적 크기의 vWF (unusually large vWF: ULvWF)가 형성되어 발생된다[3]. ULvWF는 뇌, 심장, 부신피질, 신장 등의 작은 혈관들의 내피세포의 세포막에 부착되어 이곳에 혈소판이 흡착되어 혈전을 유도한다. 치료를 하지 않은 TTP의 사망률은 90% 이상이었으나 1970년 이후 혈장교환술 도입으로 ULvWF 또는 ADAMTS-13 자가항체를 제거하고 신선동결혈장에 포함된 vWF와 ADAMTS-13을 보충하여 사망률을 약 20%로 감소시켰다. 그러나 TTP의 20-40%에서는 혈장교환술에 불응하며 이 경우에는 비장절제술이 시행되고 있다[5-8].

본 증례는 11차례 혈장교환술 시행과 신선동결혈장 수혈 치료에도 불구하고 검사소견 및 증상이 호전되지 않은 41세 여자 TTP 환자로 비장절제술을 시행하고 혈색소 및 혈소판 증가, 증상이 호전되어 혈장교환술에 불응한 TTP에서 비장절제술로 치유한 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수 : 2005년 7월 18일 접수번호 : KJLM1871
수정본접수 : 2005년 월 일
게재승인일 : 2005년 12월 26일
교 신 저 자 : 이 영 진
우 570-711 전북 익산시 신용동 344-2
원광대학교 의과대학병원 진단검사의학과
전화 : 063-850-1542, Fax : 063-842-3786
E-mail : jin20@wonkwang.ac.kr

*본 논문은 2004년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 연구되었음.

증 례

41세 여자환자는 두통, 빈번한 멍, 월경과다증을 주소로 내원하였다. 환자는 입원 2일전에 빈혈을 동반한 혈소판감소증으로 14일 동안 본원에서 면역성혈소판감소성자반증(immune thrombocytopenic purpura: ITP)으로 치료한 과거력과 3년 전에 외국에서 한국농촌으로 귀환한 사회적 이의 특이소견이 없었다. 내원 당시 혈액검사상에서 백혈구는 $23.3 \times 10^9/L$, 혈색소 4.1 g/dL, 혈소판 $8 \times 10^9/L$, 프로트롬빈시간 12.2초(82.9%, INR 1.09), 활성화 부분트롬보플라스틴시간 21초이었으며 말초혈액도말에서 빈번하게 파괴된 적혈구와 백적아구증이 관찰되었다. 화학검사상에서 총단백질 7.5 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, AST 117 IU/L, ALT 255 IU/L, 총빌리루빈 2.0 mg/dL, LD 3,480 IU/L, 합도글로빈 6 mg/dL, BUN 24.8 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL이었고, 직접 및 간접 항글로불린검사 음성, 혈소판 및 결합항체 음성, B형 및 C형간염바이러스 음성이었다. 이러한 소견을 종합하여 TTP로 진단하고 신전동결혈장 주입과 환자 혈장량의 1.0-1.5배의 혈장교환술을 하루 간격으로 3차례 실시하여 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 $86 \times 10^9/L$, LD 663 IU/L로 혈장교환술의 치료목표로 호전되었으나 입원 14일째에 갑자기 혈소판이 $37 \times 10^9/L$ 로 감소되었고 가족의 자의 퇴원 요구에 의해 퇴원하였다. 환자는 퇴원 6일 후에 두통과 출혈소견으로 다시 입원하였으며 이때 혈액검사상에서 백혈구는 $9.83 \times 10^9/L$, 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 $4 \times 10^9/L$, 망상적혈구 3.0%이었고 말초혈액도말에서 파괴된 적혈구가 저명하게 관찰되었고 화학검사상에서 총빌리루빈 2.0 mg/dL, LD 1,693 IU/L, 합도글로빈 7 mg/dL, BUN 24.8 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL로 재발된 TTP 소견이 나타났다. 입원 후 3차례 혈장교환술을 시행하여 혈색소는 9.2 g/dL, 혈소판 $57 \times 10^9/L$, LD 425 IU/L로 결과가 호전되었고 이후 2차례 혈장교환술을 더 시행하였으나 혈색소는 10.0 g/dL, 혈소판 $26 \times 10^9/L$, LD 746 IU/L로 다시

혈소판 감소 소견이 보여 3차례 혈장교환술을 더 시행하였다. 혈장교환술의 치료목표인 혈소판 $50 \times 10^9/L$ 이 8차례 혈장교환술 과정에 증가되다 감소하는 소견이 나타나 혈장교환술에 불응하고 재발된 TTP 소견이 관찰되었다. 11차례 혈장교환술에도 불구하고 재발된 TTP 소견은 ADAMTS-13 자기항체에 의해 발생됨이 의심되어 환자 및 보호자의 동의하에 첫 입원일로부터 34일째 비장절제술을 시행하였다. 수술 후 7일까지 점차 혈색소와 혈소판이 증가되었으나 수술 후 8일부터 12일까지 4일 동안 원인 불명한 혈소판 감소가 관찰되어 매일 6단위 신전동결혈장을 4일간 총 24단위 수혈과 스테로이드 및 vincristine로 치료하였다. 수술 후 13일째부터 혈소판은 $54 \times 10^9/L$ 로 증가되고 수술 후 19일째 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판 $405 \times 10^9/L$, LD 405 IU/L로 호전되어 추적 관찰중이다(Fig. 1).

고 찰

TTP는 1924년 Moschcowitz에 의해 처음으로 기술된 질환으로 미세혈관병용혈빈혈, 혈소판감소, 발열, 신경계증상, 신장장애의 5가지 특징적인 증상 및 소견이 나타난다[1]. Moake 등[3]은 만성 재발성 TTP환자에서 정상인의 vWF보다 비정상적으로 큰 vWF (ULvWF)를 발견하였고, 이는 혈관 내피세포 배양액에서 존재하는 vWF와 비슷한 크기임을 알아내어 혈관 내피세포에서 만들어진 vWF는 vWF 분해효소가 작용하지 않아 ULvWF가 형성되며, 이는 TTP를 유도한다고 제안하였다. 이러한 제안은 Furlan 등[2]과 Tsai 등[9]에 의해 대부분 TTP 환자에서 금속이온과 결합하여 활성화되는 금속단백분해효소(metalloprotease)가 결핍됨을 밝혀냈다[10]. 이후 순수 분리된 금속단백분해효소는 vWF의 분해효소로 밝혀졌으며, 유전자 분석을 통하여 ADAMTS 군에 속하게 되어 ADAMTS-13으로 명명되었다[11]. ADAMTS-13 유전자는 9q34에 29개 엑손(exon)에 37,000개의 염기로 부호화(encode)되어 있고, 이는 4.6 kb 전령 RNA로 전사되어 1,427개의 아미노산으로 구성된 단백질이 만들어진다. ADAMTS-13 전령 RNA는 여러 조직에서 검출되나, 완전한 전령 RNA는 오직 간에서 관찰된다. 간세포에서 만들어진 ADAMTS-13 효소는 Zn^{2+} 또는 Ca^{2+} 와 결합하여 pH 8에서 최상의 활성도를 보인다[12]. ADAMTS-13 농도는 혈중에 약 $1 \mu g/mL$ 이며, 반감기는 2, 3일이고, 그의 작용은 vWF의 842번 타이로신과 843번 메치오닌사이를 분해시켜 176 kDa과 140 kDa의 분획으로 나뉜 작은 크기의 vWF를 만든다. ADAMTS-13이 결핍되면 분해되지 않은 vWF는 혈관 내피세포의 세포막에 결합되어 다른 vWF가 결합하여 ULvWF가 형성되며 이곳에 혈소판이 흡착되어 신장, 뇌, 심장 등의 작은 혈관에 혈전이 발생된다. 혈소판 풍부혈전이 작은 혈관에 형성됨에 따라 이곳을 지나는 적혈구는 손상되어 파괴된 적혈구가 관찰되고, 혈소판은 혈전에 더 많이 흡착되어 혈소판 감소증이 나타난다. TTP 분류는 ADAMTS-13 결핍 원인에 따

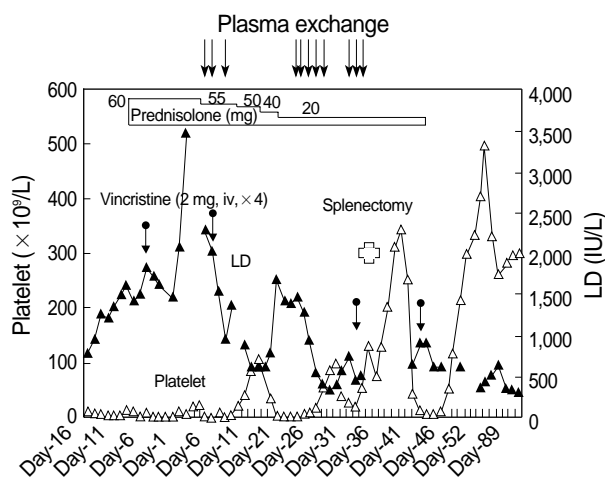


Fig. 1. The sequential change of the value of lactate dehydrogenase (▲) and platelet number (△) before and after plasma exchanges, splenectomy (□), vincristine (●→), and steroid therapy.

라 선천성과 후천성으로 분류된다. 선천성 TTP는 소아에서 발생되며 이는 ADAMTS-13 유전자변이가 엑손, 분리장소(splitting site)에 나타나 아미노산의 교환, 축이동(frameshift)이 나타나 비정상적인 ADAMTS-13이 형성되며, 정상적인 ADAMTS-13 농도가 5% 이하로 심하게 감소되어 2-3주 간격으로 신선동결혈장을 주입해야하는 예후가 불량한 질환이다[13]. 후천성 TTP는 주로 성인에서 발병하며 골수이식, 약물, 질환, 임신, 면역질환 등에 의해 혈관 내피세포가 손상되고 ADAMTS-13 결핍 또는 ADAMTS-13 자가항체가 존재하여 발생된다. 치료하지 않은 TTP는 대부분 사망하였으나 1970년 이후 혈장교환술의 도입으로 ULvWF 또는 ADAMTS-13 자가항체를 제거하고 신선동결혈장으로 vWF와 ADAMTS-13을 보충하여 사망률을 25%로 낮추었고 또한 면역억제제인 스테로이드, vincristine 및 rituximab (anti-CD20) 등을 사용하여 ADAMTS-13 자가항체 형성을 차단함으로써 치료 효과를 향상시켰다. 그러나 약 20%에서 높은 자가항체 역가를 가지고 있어 혈장교환술에 잘 반응하지 않고 재발하기에 ADAMTS-13 자가항체 형성을 차단하기 위하여 비장절제술이 시행되고 있다. 치료에 불응하는 양성혈액질환에서 비장절제술은 ITP에서 가장 많이 시행되고 있고 기타 선천성구상적혈구증(hereditary spherocytosis), 용혈성빈혈, 전신홍반성낭창(systemic lupus erythematosus) 및 TTP 등에서 시행되고 있다. TTP에서 비장절제술은 혈장교환술이 시행되기 전인 1957년 이후에 시행되었으나 혈장교환술보다 효과가 적어 현재는 혈장교환술과 면역억제제에 불응한 일부 증례에서만 시행되고 있고 비장절제술이 시행된 TTP는 국내·외 보고가 많지 않다[5-8]. TTP는 특징적인 증상, 임상 또는 검사소견이 뚜렷하지 않은 경우 초기 파종혈관내응고증 또는 출혈을 동반한 면역성 또는 특발성혈소판감소성자반증(immune/idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) 등과 감별이 요구된다. 본 증례도 TTP로 입원치료 전에 파괴된 적혈구가 저명하지 않고, 발열과 신경계 증상이 관찰되지 않았고, 혈소판 결핍항체가 약 양성, 골수검사에서 약간 증가된 적아구 및 거핵아구가 관찰되어 출혈을 동반한 ITP로 추정하고 스테로이드, 정맥내 글로불린 및 신선동결혈장으로 치료하였다가 퇴원 2일 후에 전형적인 TTP 소견이 나타나 혈장교환술을 시행했던 증례이다. 혈소판 결핍항체검사가 약 양성으로 나타난 것은 정맥내 글로불린 또는 신선동결혈장에 의한 것으로 추정하였고, 두 번째 입원 당시 혈소판 결핍항체검사는 음성이었다. 전형적인 TTP는 ADAMTS-13 농도가 5% 이하이기 때문에 ADAMTS-13 농도를 이용하여 유사질환과 감별할 수 있으나, 신생아, 임신 2기와 3기, 간경화, 요독증, 급성 또는 만성염증, 수술 후 등에서 ADAMTS-13 농도가 심하게 감소되어 ADAMTS-13 농도만으로 TTP를 진단할 수 없다[14, 15]. 그러나 ADAMTS-13을 측정하는 방법 간의 민감도는 33-100%로 다양하며, 분석시 기술적 어려움, 많은 시간 소요, 표준화되지 않은 검사 방법으로 결과를 비교할 수 없는 제한점이 있어 표준화되고 손쉬운 검사법 개발이 요구된다[16].

본 증례에서는 ADAMTS-13 농도 및 ADAMTS-13 자가항

체 존재유무를 측정하지 못하여 혈장교환술에 불응한 원인이 ADAMTS-13 자가항체에 의해 발생되었는지 직접적으로 규명하지 못하였지만 비장절제술로 혈소판 및 혈색소 증가와 증상이 호전되어 간접적으로 증명할 수 있어 저자들은 혈장교환술에 불응하고 재발된 TTP에서 비장절제술로 혈소판 및 혈색소 회복과 신경학적 증상이 소실되어 치유된 증례를 보고하는 바이다.

요 약

혈전성혈소판감소성자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)은 미세혈관병용혈빈혈, 혈소판감소, 발열, 신장장애 및 신경계증상의 특징적인 증상이 나타난다. TTP의 발생기전은 큰 vWF를 자르는 vWF 분해 효소(ADAMTS-13)의 결핍 또는 억제인자와 관련되어 있다. 분해되지 않은 비정상적으로 큰 vWF는 TTP에서 관찰되며 작은 혈관에서 혈전을 유도한다. 비록 혈장교환술은 TTP에서 효과적인 치료이지만 20-40%에서 혈장교환술에 불응한다. 41세 여자는 혈장교환술에 불응한 TTP 환자로 비장절제술을 시행하고 혈색소 및 혈소판과 증상이 완전히 회복된 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc New York Pathol Soc 1924;24:21-4.
2. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1997;89:3097-103.
3. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1982;307:1432-5.
4. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lämmle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 1998;91:2839-46.
5. Yoon SY, Hahn JS, Lee SK, Lee S, Chong SY, Yoo NC, et al. A case of splenectomy in a patient with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Korean J Hemost Thromb 1997;4:79-84. (윤수영, 한지숙, 이승근, 김성철, 이석, 정소영 등. 만성 재발성 혈전성 혈소판 감소성 자반증에서 비절제술 1예. 한국지혈혈전학회지 1997;4:79-84.)
6. Choi YB, Min SJ, Ahn SM. Should open splenectomies still only be recommended in benign hematologic diseases refractory to medical therapy? J Korean Surg Soc 2004;66:231-8. (최윤백, 민상진, 안상훈.

- 양성 혈액질환에 시행되는 비장절제술: 아직도 개복술만 권할 것인가? 대한외과학회지 2004;66;231-8.)
7. Aqui NA, Stein SH, Konkle BA, Abrams CS, Strobl FJ. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 2003;18:51-4.
 8. Hovinga JA, Studt JD, Biasiutti FD, Solenthaler M, Alberio L, Zwicky C, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2004;89:320-4.
 9. Tsai HM and Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
 10. Fujiwaka K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662-6.
 11. Sadler JE. A new name in thrombosis: ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:11552-4.
 12. Furlan M, Robles R, Lämle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34.
 13. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94.
 14. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730-5.
 15. Hovinga JA, Studt JD, Lämle B. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:417-21.
 16. Pimanda JE, Chesterman CN, Hogg PJ. A perspective on the measurement of ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003;70:257-62.