



## 고강도 와파린 투약 후 난치두통이 호전된 항인지질항체증후군 1예

조경희<sup>1</sup> · 양준규<sup>2</sup> · 김지선<sup>1</sup> · 이성욱<sup>1</sup>

고려대학교 의과대학 신경과학교실<sup>1</sup>, 계명대학교 의과대학 신경과학교실<sup>2</sup>

### A Case of Refractory Headache with Antiphospholipid Antibody Syndrome Improved by High-Intensity Warfarin Medication

Kyung-Hee Cho<sup>1</sup>, Jun-Gyu Yang<sup>2</sup>, Ji-Sun Kim<sup>1</sup>, Sung-Wook Lee<sup>1</sup>

Department of Neurology, Korea University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul,  
Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine<sup>2</sup>, Daegu, Korea

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is a coagulation disorder associated with antiphospholipid antibodies. Headache is common in APS patients and often unresponsive to analgesics. We report a case of refractory headache in a patient with APS, who was improved by high-intensity warfarin treatment. The mechanisms of the headache in patients with APS were presumed to be hyper-

coagulability of microcirculation and thrombotic occlusion of the capillaries, which were associated with antiphospholipid antibodies. Therefore, high-intensity warfarin could be considered as one of the treatments for refractory headache in patients with APS.

**Key Words.** Antiphospholipid antibody syndrome, Headache, Warfarin

#### 서 론

항인지질항체증후군(antiphospholipid antibody syndrome)은 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibody) 혹은 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant)와 같은 항인지질항체가 존재하는 상태의 응고 체계의 이상으로, 동맥 혹은 정맥의 혈전증(thrombosis) 또는 반복적인 자연 유산이 특징이다. 항인지질항체증후군 환자에서 뇌혈관 질환, 간질, 두통, 무도병(chorea), 또는 인지기능 장애 등의 다양한 신경계 증상이 나타날 수 있다 (1). 그 중에서도 난치두통은 항인지질항체증후군의 특징적인 증상으로 알려져 있는데, 기존의 외국의 연구들에서 다량의 진통제에도 반응이 없는 난치두통, 재발성 두통을 가진 항인지질항체증후군 환자에서 항응고제 치료를 한 후 증상이 호전되었다는 보고가

있다 (2-4). 저자들은 매우 심한 난치두통으로 1개월 동안 증상 조절이 되지 않았던 항인지질항체증후군 환자에게 고강도의 항응고제 투약을 시도하여 극적인 호전 경과를 경험하였다. 이러한 증례는 국내에서는 아직 찾아볼 수 없어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

#### 증 례

45세 여자가 내원 하루 전부터 발생한 구음장애(dysarthria)를 주 증상으로 병원에 왔다. 환자는 평소에는 두통이 없었으나, 1개월 전부터 머리 전체가 우리하고 묵직하며 뒷머리가 당기고 열이 나는 듯한 양상의 두통이 발생하였다. 두통은 하루 종일 지속되었고, 일상생활을 하기 어려울 정도로 심하였다. 자의로 아세트아미노펜이나 아스피린

<Received : April 13, 2013, Revised (1st: May 24, 2013, 2nd: June 12, 2013, 3rd: June 12, 2013), Accepted : June 17, 2013>  
Corresponding to : Kyung-Hee Cho, Department of Neurology, Korea University College of Medicine, 73, Inchon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea. E-mail: kh.cho.neuro@gmail.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

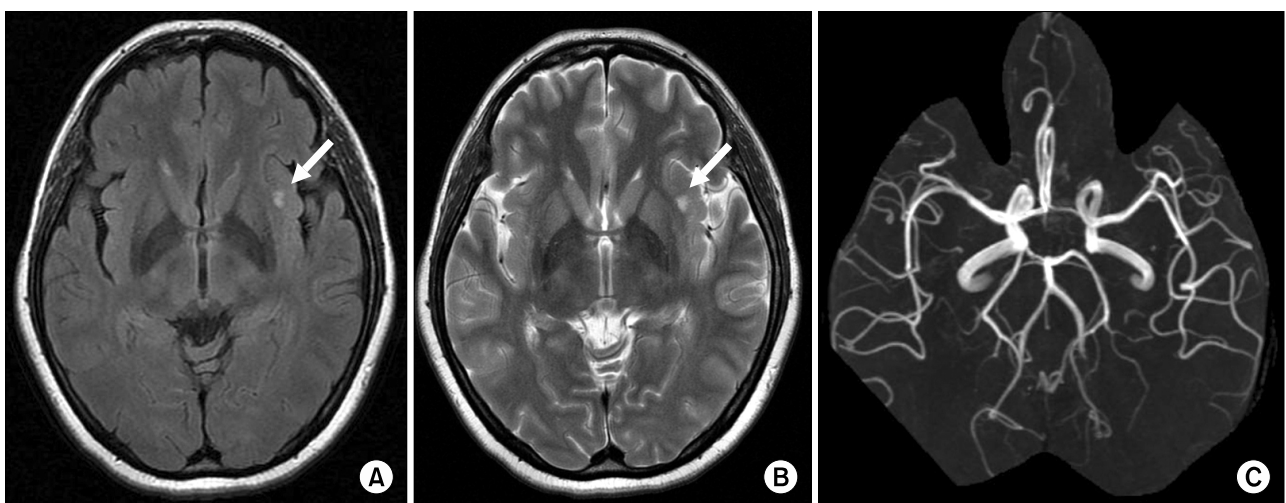
을 복용하였으나 증상의 호전은 없었다고 했다. 과거력상 환자는 고혈압, 당뇨병, 심장병을 진단받은 적이 없었고, 담배를 피운 적도 없었다. 매독이나 바이러스 감염, 경구 피임약 복용 등의 특별한 병력은 없었다. 환자의 가족 중 아버지와 오빠가 뇌졸중을 진단받았다고 했다. 입원 당시 환자의 생체징후는 정상이었고, 신경학적 검사에서 경미한 구음장애 이외에 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다. 갑자기 발생한 구음장애의 원인을 밝히기 위해 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 액체감쇠역전회복(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) 및 T2 강조영상에서 좌측 뇌섬엽(insular cortex)에 고신호 강도를 보여 급성 뇌경색에 합당하였다. 자기공명혈관촬영(MR angiography)에서 뇌혈관의 협착이나 폐색은 관찰되지 않았다(Figure 1). 젊은 연령이고 가족력 이외에는 별다른 뇌혈관 질환의 위험 인자가 없었기 때문에, 뇌경색의 원인을 규명하기 위해 자가면역질환의 항체 검사를 포함한 혈액검사와 심초음파 및 24시간 홀터 모니터링을 시행하였다. 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)가 29 mm/hr로 증가되어 있었고, 항인지질항체(IgM 19.0 MPL/mL)와 항카디오리핀항체(IgM 15.0 MPL/mL)가 양성 소견이었다. 항핵항체 (1:2,560 이상, 미토콘드리아)가 양성되었고, 그 외에 항dsDNA항체, 항Sm항체, 항Ro항체, 항La항체, 혈청 보체 등의 검사는 음성이거나 정상범위였다. 다시 병력을 조사해보니 환자는 과거 임신 8주에 자연유산한 적이 한 번 있었다고 했고, 신체진찰에서 입궤양이 발견되었다. 11가지의 전신홍반루푸스의 진단기준 중 입궤양, 신경계장애, 면역계장애, 항핵항체의 4가지를 충족하였다 (5). 류마티스내과와 협진하여 전신홍반루푸스를 동반한 이차성 항인지질항체증후군으로 진단하였고, 이와 관련된 뇌경색으로 평가한 후, hydroxychloroquine 400 mg과 와파린 투약을 시작하였다. 한 달 뒤 환자는 전

신의 통증과 복부에 피부발진이 발생하고 탈모 증상이 악화되어 류마티스내과 외래에서 prednisolone 60 mg을 추가로 투약하였다.

환자는 지속적으로 심한 두통을 호소하였으며, 비스테로이드소염제, 근육이완제, 항불안제 등의 투약을 시도하였으나 전혀 반응을 보이지 않았다. 두통을 유발할 수 있는 다른 감염이나 염증 질환을 감별하기 위해 입원하여 뇌척수액 검사를 시행했고 결과는 정상이었다. 뇌척수액 검사 시 측정된 뇌압도 70 mmHg로 정상 범위에 속했다. 환자의 심한 두통은 항인지질항체증후군에서 흔히 알려진 난치두통으로 생각할 수 있었고, 한 달여 동안 여러 종류의 투약에도 전혀 반응을 보이지 않았기 때문에, 항응고제의 강도를 올려 목표 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) international normalized ratio (INR) 수치를 3.0~3.5으로 계획하였다. 고강도의 항응고제 투약을 시도해 보기 전까지도 환자는 항인지질항체증후군과 관련된 뇌경색으로 평가하였기 때문에, 두통으로 입원하기 15일 전부터 와파린 투약을 시작하여 PT INR 수치에 따라 용량을 조절하는 중이었다. 입원 당시에는 와파린 3 mg을 복용하고 있었고, 입원 당시의 PT INR 수치는 1.92였다. 두통 완화 목적으로 와파린의 용량을 점차적으로 늘려 8 mg까지 증량을 시도해 보았고, PT INR 수치가 3.0 이상으로 유지되면서 환자의 두통은 현저히 호전되는 양상을 관찰할 수가 있었다. 현재까지 4년 이상 추적 관찰하는 동안 환자는 와파린 5 mg을 복용하면서 PT INR은 2.5~3.0 정도로 조절되고 있으며, 정상적인 일상생활에는 전혀 지장이 없는 상태이다.

## 고 찰

환자의 구음장애는 매우 경미하여 일상 대화를 주고 받는데 전혀 지장이 없었지만, 한 달 전부터 극심한 두통이 완화되지 않는 상태가 지속되었다. 항인지질항체증후군



**Figure 1.** Brain MRI of the patient. (A, B) FLAIR and T-weighted image show cerebral infarction in the left insular cortex. (C) MR angiography reveals no stenotic lesion in intracranial arteries.

환자에서 두통의 양상은 주로 만성 두통 혹은 편두통(migraine) 삽화로 발현한다고 보고되고 있는데 (6), 본 증례의 경우 두통 양상이 편두통보다는 긴장성 두통(tension-type headache)에 가까웠고, 만성 두통이 아닌 한달 전부터 새롭게 발생했다고 하였다. 환자의 두통을 완화시키기 위해 비스테로이드소염제, 근육이완제, 항불안제 등을 한 달여 동안 용량을 증가시키면서 시도하였으나 전혀 반응을 보이지 않았다. 이에 저자들은 과거 소규모 연구들에서 심하게 지속되는 두통을 호소하는 항인지질항체증후군 환자들에서 항응고제를 일주일 이상 투여한 후 두통이 호전되었다고 보고했던 내용을 참고하여 (2-4), 본 증례의 환자에게 적용하였다. Cuadrado 등 (3)은 편두통으로 치료받고 있었던 8명의 항인지질항체증후군 환자들에서 뇌경색이 발생한 이후 와파린을 투약하면서 좋은 반응을 보였음을 보고하였다. 이후 Cuadrado 등은 편두통과 긴장성 두통을 포함한 21명의 항인지질항체증후군 환자들을 대상으로 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)을 2주간 투여하였다. 모든 환자들에서 저분자량 헤파린에 대한 반응을 보였고, 특히 19명에서는 두통이 완전히 없어질 만큼 호전 경과를 보였다고 보고하였다 (7). 동맥내 혈전증이 발생한 항인지질항체증후군 환자의 경우 항응고제를 투약해야 하고 목표 PT INR수준은 2.5~3.5 사이로 유지해야 하므로 (8), 본 증례의 환자에게는 PT INR 3.0~3.5를 목표로 와파린을 점차 증량하였다.

항인지질항체가 두통의 발생에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 논란의 여지가 있다 (6). 환자는 뇌척수액 검사에서 뇌압은 정상 범위였기 때문에, 항인지질항체와 밀접한 연관성이 증명된 바 있는 특발두개내압상승(idiopathic intracranial hypertension)은 이 환자의 두통을 일으킨 원인에서는 제외될 수가 있었다 (6). 항인지질항체증후군에서 두통을 포함하여 여러 가지 신경학적 증상을 일으키는 기전은 혈전증 때문인 것으로 생각되고 있지만, 그 발병 기전이 완전히 규명된 것은 아니다. 기존 연구들에서 항인지질항체가 뇌혈관의 내피(endothelium)를 자극하여 뇌혈관 내 응고작용을 항진시킬 뿐만 아니라, 뇌의 미세순환(microcirculation)의 장애를 일으킬 수 있다고 보고된 바 있다 (9,10). 최근에는 미세혈전에 의한 모세혈관의 폐쇄가 신경계 증상의 주요 기전으로 언급되고 있다 (11). 기존의 보고들과 더불어 본 증례의 환자가 호소하는 난치두통이 고강도의 항응고제 투약 이후 뚜렷하게 호전된 것은 미세순환 뇌혈류의 개선이 중요한 역할을 했을 것으로 추정해 볼 수 있으나 영상의학적 근거는 부족한 상태이다 (2).

## 요 약

본 증례 환자의 난치두통은 고강도의 항응고제 투약을 시도해 봄으로써 극적인 호전 경과를 보였으며, 이는 항인지질항체증후군 환자에서 발생하는 두통의 기전이 응고항진성 또는 혈전증 때문일 가능성이 있음을 보여주는 예시라고 할 수 있겠다. 문제점이라면 항인지질항체증후군 환자가 두통을 호소할 경우, 중추신경계를 침범한 증상으로 판단하는 기준이 분명하지 않다는 점이다. 하지만 본 증례의 경우와 같이 항인지질항체증후군 환자에서 이전에 두통의 병력이 없었고 두통에 대한 충분한 치료에도 반응이 없을 때, 고강도의 항응고제 투약을 시도해 보는 것을 고려해 볼 수 있다.

## References

1. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 2003;42:200-13.
2. Hughes GR. Heparin, antiphospholipid antibodies and the brain. *Lupus* 2012;21:1039-40.
3. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. Migraine and stroke in young women. *QJM* 2000;93:317-8.
4. Cuadrado MJ, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GR. Migraine in Hughes syndrome--heparin as a therapeutic trial? *QJM* 2001;94:114-5.
5. BH H. Systemic Lupus Erythematosus. In: Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
6. Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:465-90.
7. Hughes GR, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Sanna G. Headache and memory loss: rapid response to heparin in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2001;10:778.
8. Moutsopoulos HM VP. Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
9. Connor P, Hunt BJ. Cerebral haemostasis and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2003;12:929-34.
10. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:903-7.
11. Ziporen L, Polak-Charcon S, Korczyn DA, Goldberg I, Afek A, Kopolovic J, et al. Neurological dysfunction associated with antiphospholipid syndrome: histopathological brain findings of thrombotic changes in a mouse model. *Clin Dev Immunol* 2004;11:67-75.