

□ 증 례 □

과호모시스틴혈증에서 발생한 다발성 혈전증 1예

인제대학교 의과대학 내과학교실, 국군수도병원 내과*

박재선, 배원기, 이상준, 정내인*, 진성립, 이혁표, 김주인, 최수전, 염호기

= Abstract =

A Case of Multiple Thromboembolisms in Hyperhomocysteinemia

Jae Sun Park, M.D., Won Ki Bae, M.D., Sang Jun Lee, M.D.,
Rae In Chung, M.D.*, Seong Lim Jin, M.D., Hyuk Pyo Lee, M.D.,
Joo In Kim, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Ho Kee Yum, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University,
Department of Internal Medicine*, Armed Forces Capital Hospital, Seoul, Korea*

Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular diseases complicated with atherosclerosis and thromboembolism. Increased plasma homocystein level develops from genetic defect of enzyme for homocystein metabolism or vitamine deficiency, has direct toxic effect for vascular endothelium and makes damages to antithrombotic action of vascular endothelial cell. Most of hyperhomocysteinemia is asymptomatic, but rarely develops cardiopulmonary or cerebrovascular accidents. In case of thromboembolism with unknown cause, the hyperhomocysteinemia should be considered as one of the many etiologies. The authors, first in korea, report a case of multiple thromboembolisms of deep vein of lower extremity, pulmonary vessels, superior sagittal and transverse sinus of brain in a patient with the hyperhomocysteinemia with a review of literature. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 239-246)

Key words : Hyperhomocysteinemia, Thromboembolisms.

Address for correspondence :

Ho Kee Yum, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University,

85, 2-Ka, Jeong Dong, Jung-Ku, Seoul, 100-032, Korea.

Phone : 02-2270-0590 Fax : 2285-2286 E-mail : hhokee @ unitel. co.kr

서 론

과호모시스틴혈증(Hyperhomocysteinemia)은 심혈관질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환 등의 발생에 독립적 위험인자로서 국내에선 아직까지 잘 알려지지 않은 질환이다¹⁻⁸. 호모시스틴은 필수 아미노산인 methionine의 중간 대사산물로 재 메틸화 및 transsulfuration을 통해 대사되며, 이 과정에 관련된 효소의 유전적 결함이나 비타민결핍이 혈중 농도 증가의 주된 요인이다. 호모시스틴은 혈관 내피의 항 혈전기능 이상 및 내피세포 손상을 초래하여 동맥경화 및 혈전 형성을 유발한다. 임상적으로 공복시 총 호모시스틴 농도를 측정하며, 정상 범위는 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 이고², 공복시 혈중농도가 정상이라도 질환이 의심되면 methionine부하 검사를 시행하여 진단할 수 있다. 대부분 특별한 증상이나 증후 없이 지내나 관상동맥질환, 뇌경색, 동맥경화증, 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 형태로 나타나며, 증가된 호모시스틴은 엽산, 비타민 B₆ 및 비타민 B₁₂ 등의 공급에 의해 효과적으로 감소시킬 수 있다^{1-5, 7, 9}. 저자들은 우하지 동통 및 객혈을 주소로 내원 하여 심부정맥혈전증, 폐색전증 및 뇌정맥혈전증을 진단받은 22세 남자환자에서 과호모시스틴혈증이 다발성 혈전증의 일차적 원인이었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○민, 남자, 22세

주 소 : 우하지 동통 및 객혈

현병력 : 환자는 내원 9개월 전 우하지 타박상으로 우하지 동통 및 종창이 발생 하였고 특별한 치료없이 지내 오던중, 내원 4개월 전 소량의 객혈을 주소로 본원 방문하여 하지 도플러 초음파 검사상 우하지 심부정맥혈전증 및 흉부 방사선 검사상 우하엽에 종괴 음영이 관찰되어 감별 진단을 목적으로 우하엽 췌기절제술 시행후 조직 병리소견상 혈관내 다발성 색전이 관찰되어 타박상후 발생한 우하지 심부정맥혈전증과 이에 동반

된 폐색전으로 진단하고 Warfarin으로 항 혈전요법 시행하면서 경과 관찰하였다. 내원 2개월 전부터 객혈은 소량씩 다시 시작되었고 내원 4일 전 갑자기 발생한 약 1000mL 의 대량객혈로 타 병원에 입원 치료 도중 소량의 객혈 계속되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 특이 소견없음.

흡연력 : 6갑연. 2개월 전 중단함.

가족력 : 특이 소견없음.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 수 분당 88회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5℃ 이었다. 환자의 전신상태는 비교적 양호하였고 시력은 우안 0.5 좌안 1.0 이었으며 안저 검사에서 양안에 유두부종이 관찰되었다. 흉부 소견상 우하폐야에서 호흡음 감소가 있었고 4개월 전의 수술 반흔이 관찰되었다. 우하지 압통이 있었고 Homan증후는 양성이었으며 말초동맥 맥박은 양호하게 촉진되었다.

검사소견 : 말초 혈액검사에서 혈색소는 14.2g/dL, 헤마토크리트 43%, 백혈구 8,080/mm³, 혈소판 280,000/mm³, ESR 10 mm/hour, Prothrombin Time 100% (INR 1.0) 및 aPTT 28초(control 28 sec.) 이었다. 전해질 검사에서 Na 141 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 107 mEq/L 이었고, 혈청 생화학검사 소견은 AST 10 IU/L, ALT 16 IU/L, 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, BUN 19.6 mg/dL, Creatinine 1.0 mg/dL, 총 콜레스테롤 167 mg/dL, 중성지방 60 mg/dL, 고밀도지단백 41 mg/dL 이었다. 소변 및 대변검사는 정상이었고, 객담의 세균 검사 및 항산균 도말검사는 음성이었다. 류마티오이드인자는 정상, ANA 음성, ANCA 음성, Anti-dsDNA Antibody 음성, Protein-C 및 Protein-S는 정상범위, Anti-Phospholipid Antibody 음성이었다. 혈중 Methionine 1081 $\mu\text{mol/L}$ (정상치, 10-42 $\mu\text{mol/L}$), 엽산 4.3 ng/mL (정상치, >1.5 ng/mL), 비타민 B₁₂ 816 pg/mL (정상치, 160-970 pg/mL), 비타민 B₆ 14.0 mmol/L (정상치, 20-160 mmol/L) 이었다. 공복시 혈청 호모시스틴 농도는 30.7 $\mu\text{mol/L}$ (정상치, 5-15 $\mu\text{mol/L}$)으로 증가



Fig. 1. A. Chest PA shows a round increased opacity on the right lower lobe(4 months before admission).
B. Chest CT shows a 2.5×3.5cm sized, well demarcated round increased density in the right lower lobe(4 month before admission).



Fig. 2. A. Chest PA shows newly developed irregular consolidation in the right lower lung field obscuring the right cardiac border.
B. Chest CT scan shows newly developed irregular consolidation in the right middle and lower lobe.

되어 있었고, 입원 기간 중 재차 시행한 공복시 호모시스틴은 14.9 $\mu\text{mol/L}$ 로 경계수치이었으며 Methionine 6.7 g (100mg/Kg)을 오렌지쥬스 200 ml와 함께 경구투여 후 시행한 Methionine부하 검사상 methionine투여 전 호모시스틴은 13.2 $\mu\text{mol/L}$ 이었고, 투여 후 4시간, 6시간, 8시간 경과 후 호모시스

틴은 각각 33.5 $\mu\text{mol/L}$, 39.6 $\mu\text{mol/L}$, 43.5 $\mu\text{mol/L}$ 으로 증가소견을 보였다.

방사선학적 소견: 4개월 전 단순 흉부촬영 및 흉부 전산화 단층촬영상 우하폐야에 경계가 분명한 균질의 2.5×3.5cm크기의 종괴 음영이 관찰되었고(Fig. 1), 입원시 단순 흉부촬영상 우하폐야 내측으로 경계가 불

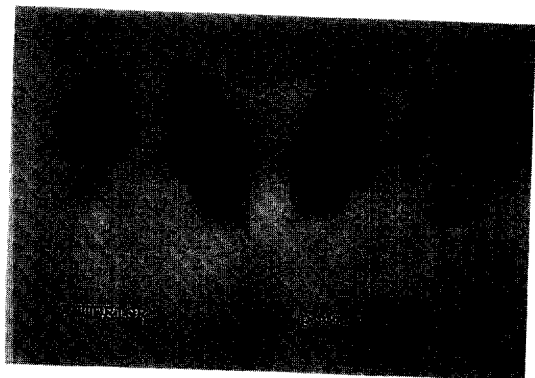


Fig. 3. Lung perfusion scan shows multiple perfusion defects in the both lung fields.

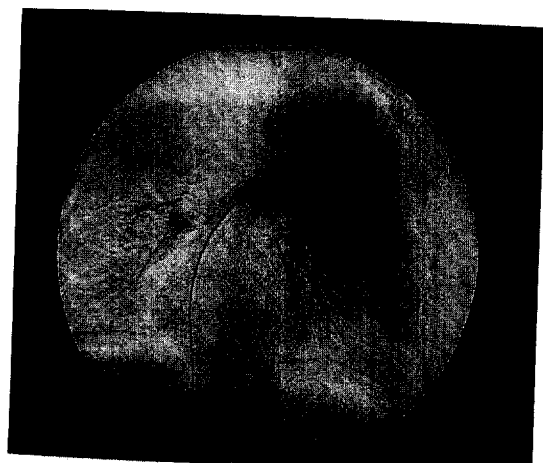


Fig. 4. Pulmonary angiography shows the prominently decreased perfusion in the left lower lung field.

분명한 증가 음영이 새롭게 관찰되었으며, 흉부 전산화 단층촬영상 우하폐엽에 불규칙한 경계를 가진 고형화(consolidation) 병변이 관찰되어(Fig. 2) 수술 후 또 다른 부위의 폐색전 재발을 시사하였다. 폐관류 스캔상 양폐야에 다발성 관류결함 소견(Fig. 3) 및 폐동맥 조영술상 명확한 폐쇄 병변은 보이지 않지만 좌하폐야에서 관류감소 소견(Fig. 4)이 보여 좌폐야 영역에도 또 다른 병변이 있음을 암시하였다. 뇌혈관 조

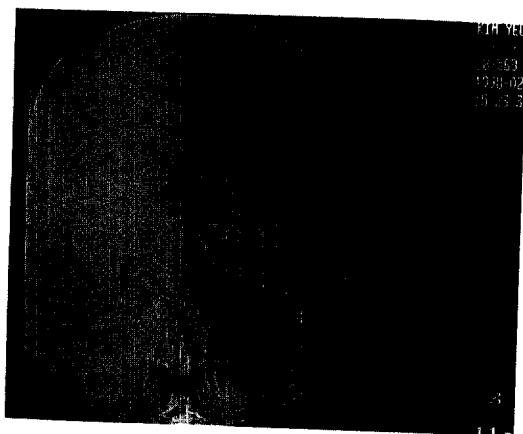


Fig. 5. Cerebral angiography shows occlusions of the superior sagittal and right transverse sinus.



Fig. 6. Microscopic findings reveal intraalveolar hemorrhage, congestion, multiple intravascular emboli and distortion of parenchymal architecture.(H & E, 40)

영술상 상정맥동 및 우횡정맥동에 혈전에 의한 폐쇄 소견(Fig. 5)이 관찰되었다. 하지 도플러 초음파 검사상 우측 대퇴정맥과 슬와정맥에 심부정맥혈전증 소견을(Fig. 6) 보였다.

병리조직학적 소견 : 폐포내 출혈과 울혈을 동반하고 있으며 혈관내 다발성 색전이 관찰되어 출혈성 폐색전으로 진단되었다(Fig. 7).

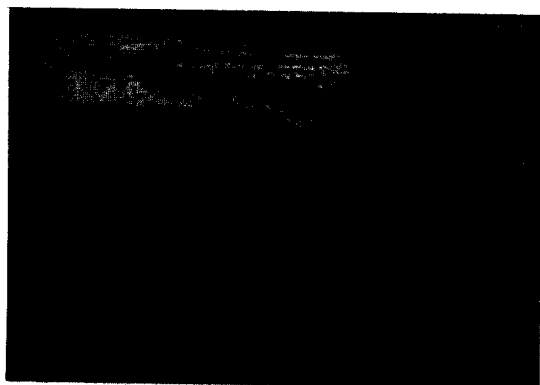


Fig. 7. No visible doppler flow in the right superficial femoral vein.

치료 및 경과 : 환자는 호모시스틴혈증에서 발생한 심 부정맥혈전증, 폐색전증 및 뇌정맥혈전증으로 진단받고 엽산 6mg, 비타민 B₆ 250mg 및 항 혈전요법 등을 시행하면서 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

호모시스틴은 음식물로부터 얻어지는 필수 아미노산인 methionine의 중간 대사 산물로 sulfur기를 함유한 아미노산이다. 1969년 McCully가 최초로 과호모시스틴혈증이 혈관질환과 연관이 있다는 보고¹⁰ 이후 현재까지 많은 연구에 의해 과호모시스틴혈증은 동맥경화증 및 혈전증의 독립적 위험인자로 알려져 있다¹⁻⁸. 중증 과호모시스틴혈증은 드물지만, 경증 과호모시스틴혈증은 미국의 경우 일반인의 5-7%에서 존재한다¹.

호모시스틴 대사는 cystathionine β synthase에 의해 serine과 결합하여 cystathionine을 형성하는 transsulfuration경로와 엽산대사와 관련된 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase(MTHFR)의 작용으로 5-methylene tetrahydrofolate를 형성하여 비타민 B₁₂ 의존성인 methionine synthase에 의해 methionine으로 되는 재 메틸화(remethylation)경로가 있다¹²(Fig. 8). Transsulfuration경로에서 cystathionine β synthase은 비타민 B₆ 의존성이며, 이 효소의 작용에 의해 형성된 cystathionine은 더욱

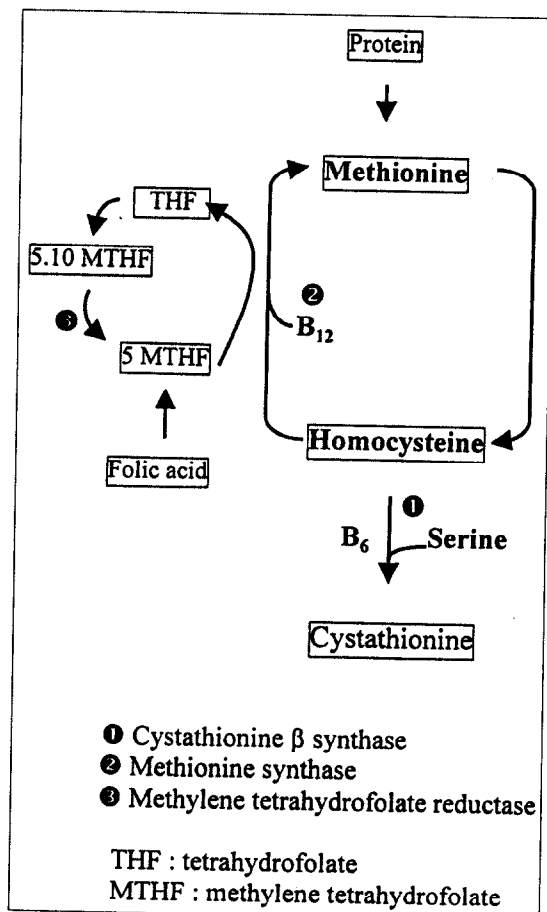


Fig. 8. Schematic representation of homocysteine metabolism.

대사되어 cysteine으로 된다¹². 이처럼 호모시스틴 대사는 엽산과 조인자(cofactor)로서 비타민 B₆, 비타민 B₁₂를 필수로 한다. 본 증례에서 과호모시스틴혈증은 혈중 비타민 B₆의 감소에 의한 cystathionine β synthase 활성저하 때문으로 사료되며 이에 따른 Transsulfuration경로의 보상으로 methionine이 증가 되었을 것이다.

일반적으로 혈중 호모시스틴의 증가는 호모시스틴 대사에 관여하는 효소의 유전적 결함이나 엽산, 비타민 B₆ 혹은 비타민 B₁₂ 등의 상대적 혹은 절대적 결핍에 의한^{1,3,4}. 유전적 요인중 cystathionine β

synthase의 결핍에 의한 호모시스틴뇨증은 20만명 출생당 1명에서 발생하는 드문 선천성 대사 장애이다³. 그 밖의 열불내성 5,10-MTHFR 이형(thermolabile variants, 5,10-MTHFR)^{3,11}, 5,10-MTHFR 혹은 methionine synthase 결핍 등^{1,3,11}이 있다. 비타민은 호모시스틴 대사에서 필수적 요소로서 이들의 결핍은 혈중 호모시스틴 증가의 주된 원인이 되며 과호모시스틴혈증 환자의 67%에서 한가지 이상의 비타민결핍이 동반된다⁹. 실제, 혈중 비타민 B₆, 비타민 B₁₂ 및 엽산의 농도와 호모시스틴 농도와는 역비례 관계가 있으며^{7,9,12}, 남성에서 호모시스틴 농도가 높은 것은 여성보다 비타민결핍이 흔하기 때문이다⁹. 만성 신부전은 과호모시스틴혈증의 또 다른 주요 원인이 되며, 이는 말기 신장에서 사구체 여과율 감소에 따른 호모시스틴 배설 장애에 의한 것인지, 아니면 호모시스틴 대사에서 엽산의 작용에 상대적 저항성 발생에 의한 것인지 불분명하다³. 또한 호모시스틴은 연령의 증가에 따라 cystathionine β synthase 및 호모시스틴 대사에 관여하는 효소들의 감소에 의해 혈중 농도가 상승한다⁹. 그 밖의 원인으로는 갑상선기능 저하증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 악성빈혈 등의 질환이나, 흡연 및 methotrexate, phenytoin, theophylline 등의 약제가 있다^{1,7,9,13}.

과호모시스틴혈증에서 혈전증 및 동맥경화증이 야기되는 병리 기전에 대해선 명확하게 밝혀진 바 없으며, 혈중 호모시스틴 자체에 의한 것인지 중간 대사물 때문인지 혹은 조인자와 관련된 것인지 불분명하다. 그러나 현재까지 밝혀진 바에 의하면, 혈중에서 호모시스틴은 혈관 내피에 직접적으로 손상을 주거나 혹은 혈관 내피의 항 혈전기능에 이상을 초래하며, Factor V, Factor X 활성화 및 Protein C 활성화억제 등을 통해 혈소판 활성화 및 혈전 형성을 유발한다^{1,3-6}. 또한 정상인에서 혈관 내피는 nitric oxide를 생성하여 호모시스틴의 독성을 중화시키지만 호모시스틴은 혈관 내피의 nitric oxide 생성장애를 야기하여 혈관 내피손상을 더욱 조장한다^{1,3}. 그 밖의 호모시스틴은 Cyclin D1, Cyclin A의 mRNA 발현을 증가시켜 혈

관 평활근세포 증식과 콜라겐 침착을 유발한다^{1,3,4,12}.

과호모시스틴혈증 진단은 총 호모시스틴 농도를 측정하며¹ 정상치는 연구마다 기준의 차이가 있지만, 일반적으로 공복시 정상치는 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 이다². 공복시 측정된 혈중 호모시스틴 농도에 따라 15-30 $\mu\text{mol/L}$ 의 경우 경증, 30-100 $\mu\text{mol/L}$ 의 경우 중등도, 100 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 경우 중증으로 분류한다¹. 공복시 혈중 농도가 정상이라도 과호모시스틴혈증이 의심되거나 예후 평가를 위한 경우 methionine부하 검사를 시행한다. 밤사이 금식후 검사 당일 methionine 100mg/Kg을 오렌지쥬스와 함께 경구 복용 후 methionine부하 전, 부하 후 4시간, 6시간, 8시간에 혈중 호모시스틴 농도를 측정한다². Methionine부하 후 4시간에서 8시간 사이 검사 횟수는 보고자마다 차이가 있지만 일반적으로 1-2회 검사한다^{1,6,13,14}. Methionine부하 후 혈중 호모시스틴 농도는 절대수치가 문헌마다 차이가 있어 평균수치 보다 표준편차 이상시 과호모시스틴혈증이 있다고 간주한다^{1,2,6,14}. 공복시 호모시스틴 농도가 정상이고 methionine부하 후 호모시스틴의 증가가 있는 경우 methionine부하 후 과호모시스틴혈증이라 하며 호모시스틴 대사과정에서 transsulfuration경로의 장애를 의심할 수 있고, 반대로 공복시 호모시스틴 농도의 증가가 있지만 methionine부하 후 비정상적 증가가 없는 경우 재 메틸화경로의 장애를 의심해 볼 수 있다¹⁴. 그러나 정확한 호모시스틴 증가의 원인을 찾기 위해서는 혈중 비타민에 대한 평가 및 효소 활성검사, DNA 검사가 추가적으로 필요하다¹⁴.

호모시스틴 대사과정에 관여하는 효소의 유전적 결함에 의한 cystathionine β synthase 결핍에서는 중증의 호모시스틴 증가 및 호모시스틴뇨증을 수반하며 지능발육 부전, 수정체 탈구, Marfan 증후군과 같은 골격이상, 혈전색전증 등의 다양한 임상양상을 보인다¹³. 그러나 일반적으로 과호모시스틴혈증은 특별한 증상이나 증후없이 지내다 조발성 관상동맥질환이나 동맥경화증, 뇌경색 혹은 심부 정맥혈전증 등의 형태로 나타난다. 1991년 Clarke 등의 보고에 의하면 뇌혈관

질환의 42%, 말초혈관질환의 28%, 관상동맥질환의 30%에서 호모시스틴 증가가 관찰되었고, 파호모시스틴혈증의 경우 정상인에 비해 혈관질환 위험이 30배 높았다¹⁵. 심부정맥혈전증에서도 파호모시스틴혈증은 독립적 위험인자이며, 흔히 발견되는 응고인자 V 유전자의 점돌연변이인 Factor V Leiden과 공존시 발병 위험은 더욱 증가한다^{5,6,8}.

파호모시스틴혈증의 치료는 기저 원인에 따라 변화될 수 있지만, 치료에 있어 호모시스틴 대사에 관계된 비타민균형을 유지하는 것이 무엇보다 중요하다⁹. 일반적으로 엽산, 비타민 B₆ 및 비타민 B₁₂ 등을 단독 혹은 병합 투여에 의해 증가된 호모시스틴 농도를 효과적으로 감소시킬 수 있다. 엽산은 증가 원인에 상관없이 효과적으로 호모시스틴 농도를 감소시킬 수 있고, 특히 공복시 호모시스틴 농도를 감소시킨다^{7,12}. 비타민 B₆ 역시 호모시스틴 농도를 효과적으로 감소시키며, methionine부하 후 증가된 호모시스틴 농도를 감소시킨다^{7,12}. 비타민 투여시 최저 치료효과 용량은 아직까지 확립된 것이 없지만, 문헌상 엽산 1-5 mg/day, 비타민 B₆ 250mg/day은 신속히 호모시스틴 농도를 감소시킨다^{1,2}. 엽산 5mg 이상 투여시 비타민 B₁₂ 결핍에 따른 신경학적 증상을 악화시킬 수 있어 치료 전 비타민 B₁₂ 결핍 유무를 확인해야 한다¹². 그 밖의 파호모시스틴혈증이 고지혈증이나 흡연 혹은 고혈압 등의 혈관질환의 위험인자와 공존시 질환의 위험은 배가효과가 있기 때문에 파호모시스틴혈증 치료시 다른 위험인자에 대한 조절 역시 매우 중요하다^{1,7}.

요 약

저자들은 우하지 동통 및 객혈을 주소로 내원하여 우하지 심부정맥혈전증, 폐색전증 및 뇌정맥혈전증으로 진단된 환자에서 파호모시스틴혈증이 다발성 혈전증의 원인이었던 1예를 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
2. Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Kloppenborg PWC. Treatment of mild homocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:465-70.
3. Dennis VW, Nurko S, Robinson K. Hyperhomocysteinemia; detection, risk assessment, and treatment. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1997;6:483-88.
4. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EJ. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
5. Heijer MD, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
6. Heijer MD, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis?. *Lancet* 1995;345:882-85.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-81.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.
9. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an eld-

- erly population. JAMA 1993 ; 270 : 2693-98.
10. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969 ; 56 : 111-28.
11. Bockxmeer FMV, Mamotte CDS, Vasikaran SD, Taylor RR. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. Circulation 1997 ; 95 : 21-23.
12. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1995 ; 274 : 1049-57.
13. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease : plasma levels in health, disease, and drug therapy. J Lab Clin Med 1989 ; 114 : 473-501.
14. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine : initial results from the NHLBI family heart study. Atherosclerosis 1995 ; 116 : 147-51.
15. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia : An independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1149-55.
-