

□ 증 례 □

선천성 Antithrombin III 결핍증에서 발생한 폐색전증 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

박형관, 박창민, 고경행, 임명수, 김유일, 황준화, 임성철, 김영철, 박경옥

= Abstract =

A Case of Pulmonary Thromboembolism Due to Congenital Antithrombin III Deficiency

Hyeong Kwan Park, M.D., Chang Min Park, M.D., Kyoung Haeng Ko, M.D.,
Myung Soo Rim, M.D., Yu Il Kim, M.D., Jun Hwa Hwang, M.D.,
Sung Chul Lim, M.D., Young Chul Kim, M.D., Kyung Ok Park, M.D.

*Pulmonary Department of Internal Medicine,
Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

We report a case of congenital and familial antithrombin III deficiency developing massive pulmonary thromboembolism. A 44-year-old man was admitted to our hospital because of sudden chest pain and severe dyspnea. Five years ago, he was operated due to a mesenteric vein thrombosis of unknown cause. On admission, radioisotopic venogram showed deep vein thrombosis and lung scintigram showed multiple segmental perfusion defects. His plasma antithrombin III level was 10.5 mg/dL which was less than 50% of normal and those of a son and two daughters were also decreased. After treatment with tissue plasminogen activator, heparin and coumadin, his symptom and lung scintigram were significantly improved. As far as we reviewed, there were very rare reports with congenital antithrombin III deficiency presenting as pulmonary thromboembolism in Korea. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 47 : 394-399)

Key words : Antithrombin III, Pulmonary thromboembolism, Congenital

Address for correspondence :

Hyeong Kwan Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Hospital,

8 Hak-1-dong, Dong-ku, Kwangju, 501-757, Korea

Phone : 82-62-220-6296 Fax : 82-62-225-8578 E-mail : phkhs@unitel.co.kr

서 론

Antithrombin III(이하 AT III)는 혈액응고의 마지막 과정에 관여하는 thrombin의 억제인자로서 응고인자 IXa, Xa, XIa, XIIa에 대해서도 억제효과를 나타내며 heparin cofactor로도 작용하여 정상적인 항응고기전에 관여하는 물질이다¹. 1965년 Egeberg가 반복적인 혈전증이 발생된 가족에서 혈중 AT III 수치가 정상치의 40-50%로 감소되어있는 것을 발견하여 최초로 선천성 AT III 결핍증을 보고한 이래² 많은 임상증례들이 보고되었고 국내에서도 김등³의 보고를 비롯한 몇례가 보고되기는 하였으나 선천성 AT III 결핍으로 인한 폐색전증의 보고는 김등⁴의 보고 외에는 거의 없는 것으로 안다.

저자들은 심한 흉통과 호흡곤란을 주소로 내원한 젊은 환자에서 폐색전증의 원인으로 AT III가 감소되어 있고 세 자녀 모두에서 유사한 소견을 보인 선천성 AT III 결핍증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자: 44세 남자

주소: 내원 하루전 발생한 갑작스런 흉통 및 심한 호흡곤란

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 아버지는 고혈압과 관련되어 사망하였고 어머니는 당뇨병에 의한 합병증으로 사망하였으며 모계 쪽으로 외삼촌과 3명의 이모 모두가 50세 이전에 원인 미상으로 급사함.

사회력: 비흡연가였으며 직업은 토목직 공무원이었음.

현병력: 5년전 장간막정맥 혈전증으로 인한 광범위한 장간막 경색으로 소장 절제술을 받은 후 약 4개월후부터 좌측 하지에 부종이 발생하여 방사성 동위원소를 이용한 정맥촬영 등을 시행했으나 특이소견 없어 간헐적으로 아스피린만 복용해왔다. 그러나 계속적으로 하

지부종은 지속되었고 1년전 타병원에서 시행한 검사상 심부정맥 혈전증이 의심되어 6개월정도 coumadin은 복용해왔으나 큰 불편감은 느끼지 않았던 이유로 최근에는 복용을 중단하였다. 내원 1일전 계단을 올라가던 도중 심한 호흡곤란 및 흉통이 발생되었고 휴식으로도 소실되지 않아 본원 응급실로 내원하였다. 평소 기침, 객담, 호흡곤란 등의 증상은 없었으며 내원당시 객혈이나 의식소실도 없었다.

이학적 소견: 내원당시 혈압은 130/90mmHg, 체온은 36.2℃, 맥박은 분당 114회, 호흡수는 분당 24회였다. 흉부청진상 좌폐야에서 호흡음이 감소되어 있었고 좌폐야에서 경도의 수포음이 청진되는 것 외의 특이소견은 없었으며 심음도 정상이었다. 우측하지에는 무통성의 부종이 있었으나 피부색조의 변화는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사상 백혈구 9,500/mm³, 혈색소 15.6g/dl, 혈소판 164,000/mm³였고 동맥혈 가스 검사상 pH 7.49, PaCO₂ 28.3mmHg, PaO₂ 53.4mmHg, HCO₃ 21.4mmol/L, 산소포화도 88.7%였다. 혈청생화학 검사상 ALT가 48U/L로 약간 증가되어 있었으나 HBs Ag, HCV Ab 모두 음성이었고 혈청 지질검사, 뇨검사등도 모두 정상이었다. BT 1분 30초, PT 13.2초(84.4%), APTT 38.2초, 섬유소원 212mg/dl, FDP 20 µg/dl였으며 ANA, RA factor등의 검사는 모두 정상이었다.

방사선학적 소견: 내원당시의 흉부 X-선 검사상 좌폐야의 혈관음영 감소(hyperlucent)와 좌하폐야에 무기폐 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 복부초음파상 지방간외의 특이소견은 없었다.

심전도: ST분절 상승이나 비정상 Q파 등의 이상소견은 없었다.

심장초음파: 혈전이나 판막질환등의 이상소견 없음.

방사성 동위원소를 이용한 정맥촬영: 좌측하지에서 대복재정맥(great saphenous vein)으로의 측부 혈행이 관찰되고 좌측 총장골 정맥의 폐쇄 소견이 관찰되었으며 지연사진에서도 오랫동안 음영이 남아있었다(Fig. 2).

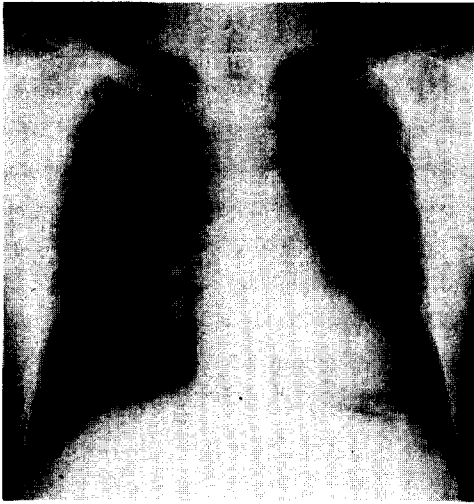


Fig. 1. Chest PA shows decreased vascular marking of left lung field and subsegmental atelectasis of left lower lung field.

폐관류주사: 좌상엽의 전상엽구를 제외한 대부분의 좌측 폐와 우상엽에 관류가 감소된 소견이 관찰되었다 (Fig. 3A).

치료 및 임상경과: 임상증세와 동맥혈 가스분석, 흉부 X-선, 폐관류주사 소견 등을 종합한 결과 폐색전증의 가능성이 높은 것으로 판단되었고 동맥혈 저산소증을 보여 조직플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, t-PA) 50mg을 bolus로 정맥주사한 뒤 50mg을 추가로 2시간동안 서서히 정주하였다. 이어서 헤파린 5,000U를 bolus로 정맥주사하고 APTT가 정상의 1.5-2.5배를 유지하도록 매일 시간당 1,300U에서 1,500U의 속도로 1주일간 정주하였으며 동시에 내원 첫날부터 coumadin 10mg을 복용시킨 후 PT가 INR 2-3으로 유지되도록 매일 2.5-5mg을 계속 복용케 했다. 치료후 3-4시간후부터 호흡곤란, 흉통등의 전반적인 증상이 호전되었으며 치료 시작 24시간 뒤 추적검사한 폐관류주사상 우상엽의 관류는 거의 정상화되었고 좌측에서는 좌하엽상엽구를 제외한 대부분에서 관류가 호전된 소견을 보였다. 환자에서 이러한 거대폐색전증이 발생할만한



Fig. 2. Radioisotope venogram using ^{99m}Tc -pertechnetate shows complete obstruction of left common iliac vein, collateral circulation through inferior epigastric vein and collateral circulation of deep vein of left lower leg.

흔한 위험인자들(장기간의 침상휴식, 수술, 비만등)을 찾을수 없었기에 과거의 장간막정맥 혈전증의 병력과 관련시켜 혈액응고에 관여하는 드문 인자들을 측정한 결과 AT III가 10.5mg/dl로 정상(22-39mg/dl)의 50%이하로 현저히 감소되어 있었다. 기타 protein C, protein S, antiphospholipid Ab등은 모두 정상범위를 유지하고 있었다.

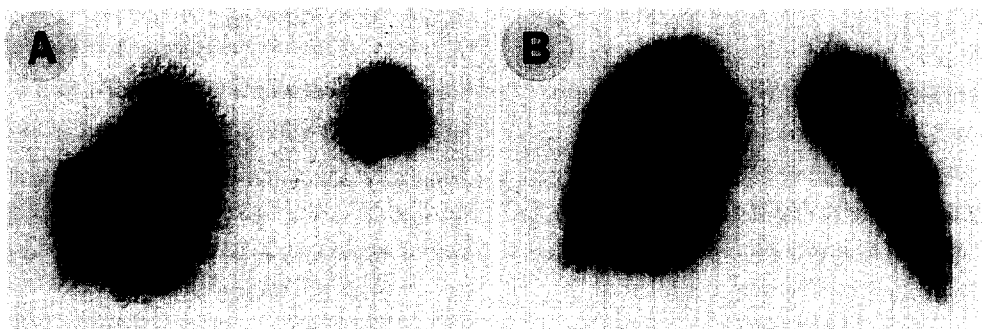


Fig. 3. A : Perfusion lung scan using ^{99m}Tc -macroaggregated albumin(MAA) shows multiple perfusion defects of right upper lobe and left lower lobe on admission.
B : Follow up scan (7th day) after treatment shows marked improved perfusion defects and nearly normalized finding.

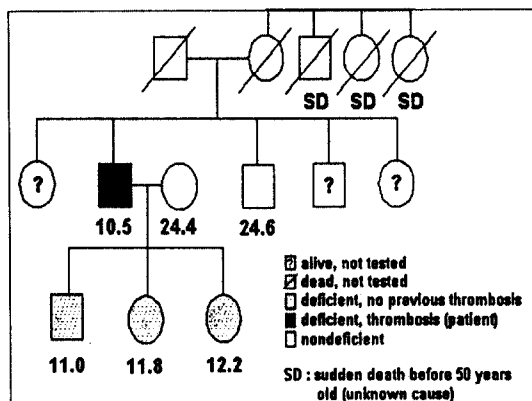


Fig. 4. Pedigree of patient's family.
(numbers are plasma antithrombin III levels, mg/dL.)

AT III 검사는 환자의 검체를 sodium citrate에 혼합하고 이를 원심분리한 후 얻은 상층액을 녹십자사의 AT III kit(완충액 : tris aminomethan, 항혈청액 : anti-human AT III immunoglobulin, 표준액 : AT III controlled human serum으로 구성)와 반응시켜 AT III와 항체의 결합물을 340nm와 700nm의 파장으로 측정한 면역비탁법을 이용하여 정량하였다.

내원 1주 뒤 추적검사한 방사성 동위원소를 이용한 하지정맥 촬영상 이전의 소견과 큰 차이를 보이지 않

았으나 폐관류주사 소견은 내원시에 비해 현저히 호전되어 폐관류가 거의 정상화된 소견을 보였다(Fig. 3B). 그러나 혈중 AT III는 11.0mg/dl로 여전히 감소되어 있었다. 또한 환자의 부인에서의 혈중 AT III 수치는 24.4mg/dl로 정상범위였으나 특이한 증상이 없었던 세 자녀에서는 각각 11.0, 11.8, 12.2mg/dl로 모두 현저히 감소되어 있었다(Fig. 4). 환자는 퇴원후 coumadin을 계속 복용중이며 현재까지 증상의 재발 없이 외래추적중이다.

고 찰

혈액과응고상태는 AT III, protein C, protein S, plasminogen 등의 결핍으로 발생할 수 있는 유전적 질환과, 장기간의 침상휴식, 비만, 대퇴골-골반부위 수술 등의 위험인자와 관련되어 발생하는 후천적 이상의 2가지로 구분될 수 있다. 이중 AT III는 혈액응고 과정중 마지막에 관여하는 thrombin의 억제 인자로서 응고 인자 IXa, Xa, XIa, XIIa에 대해서도 억제 효과를 나타내며 heparin cofactor로도 작용하여 정상적인 항응고 기전에 관여한다¹.

선천성(또는 가족성) AT III 결핍증에 의한 혈전색전증은 1965년 Egeberg가 반복적인 혈전증이 발생한 가족에서 혈중 AT III 수치가 모두 정상의 40-

50%로 감소되어 있는 것을 처음으로 보고한 이래² 세계적으로 많은 보고가 있어왔으며, 인구 2,000-5,000명당 1명꼴로 발생되고⁵ 외국의 보고에서는 대체로 상염색체 우성으로 유전되어 남녀 공히 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다⁶. 국내에서는 김등이 유전성 혈전증 12례의 분석결과 3명에서 AT III 결핍증이 있었으며 이중 1명은 정량 검사상으로는 정상을 보여 질적 결손으로 진단되었고 양적 결손으로 진단된 2례의 가계조사 결과, 1례는 상염색체 우성유전을 강력히 의심케 했으나 나머지 1례에서는 환자의 형제, 자녀, 조카 모두에서 결핍을 확인하지 못하여 당대의 돌연변이가 결핍증의 원인일 것이라고 생각하였다⁴. 본 증례에서는 환자 어머니의 형제자매들 모두가 원인불명으로 50세이전에 급사한 병력이 있고 환자 및 환자의 3자녀 모두에서 AT III 수치가 의의있게 결핍되어 있는 점등을 볼 때, 세대를 건너뛰지 않고 모든 세대에서 나타난 점과 남녀 모두에서 나타난 점등으로 미루어 3세대에 걸쳐 상염색체 우성양식의 AT III 결핍증이 계속 유전되고 있는 것으로 생각된다.

두가지의 AT III 결핍증이 알려져 있는데 AT III의 양적장애인 제1형은 기능적으로는 정상이나 AT III의 합성이 감소되는 상태이며, 제2형은 AT III의 분자적 결함으로 인한 질적 장애를 의미한다^{7,8}. 선천적 원인 외에도 후천적으로 AT III가 결핍될 수 있는데 범발성 혈관내 응고증, 간경변증을 비롯한 여러 간질환, 신증후군등이 이에 속하며 헤파린, 경구피임약 등의 에스트로젠 제제, L-asparaginase 등의 약제사용 후에도 발생할 수 있으므로 감별을 요한다^{9,10}.

선천성 AT III 결핍증 환자의 55%에서 평생 1회 이상의 정맥혈전증을 경험하며, 이중 42%에서는 첫 증상이 위험인자와 관련없이 자연발생하지만 나머지 58%에서는 임신, 분만, 경구피임약, 수술, 외상등과 관련되어 발생된다고 한다¹¹. 혈전증이 발생하는 가장 흔한 부위는 하지의 심부정맥과 장간막정맥이며 이는 본 증례의 경우와 일치한다. 환자의 약 60%에서 재발하며 폐색전증은 약 30-40%에서 발생되고 이러한 혈전증은 주로 20세 이후에 나타나기 시작하여 그 위

험도는 연령이 증가함에 따라 높아지는 것으로 알려져 있다^{11,12}.

일단 혈전색전증의 증상이 발생했을 경우의 치료는 일반적인 혈전색전증의 경우와 비슷하여 항응고제인 heparin과 coumadin이 주치료이며 혈전용해제의 사용 또한 유사한 방법으로 적용할 수 있다. 최근에는 인간의 혈장에서 분리한 AT III 농축액을 보조요법으로 사용하여 좋은 효과를 보였다는 보고들도 있으나, 가격이 비싸고 이의 정확한 임상적 효과에 대해서는 아직 확립된 바 없어 더 많은 연구가 필요하다^{13,14}.

위험인자가 있을 때의 혈전색전증 빈도가 자연발생적인 빈도보다 더 많은 점을 감안하여 증상이 없을지라도 고위험군에 속하는 상황에서는 강력한 예방적 항응고요법이 필요한 것으로 알려져 있어¹⁵ 본 증례의 경우 환자의 3자녀들도 비록 현재까지는 증상이 없을지라도 20세 이후부터는 세심한 추적검사와 함께 특히 두 딸들의 경우에서는 임신, 분만 등의 위험인자 발생시 적절한 예방요법이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 갑작스런 흉통을 주소로 내원한 젊은 남자에서 AT III 결핍증에 의한 폐색전증을 진단하고 세 자녀 모두에서도 AT III 결핍이 확인됨으로써 폐색전증을 동반한 선천성, 가족성 AT III 결핍증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Yin ET, Wessler S, Stoll PJ. Identity of plasma activated factor X inhibitor with anti-thrombin III and heparin co-factor. J Biol Chem 1971;246: 3712-9.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thrombo Diath Haemorrh 1965;13:516-21.
3. 김용성, 현창훈, 서양관, 류왕성, 권기익, 유언

- 호. 선천성 Antithrombin III 결핍증. 대한내과
학회지 1984;35(3):421-4.
4. 김인호, 박선양, 이종태, 방수미, 김효수, 김병
국 등. 한국인의 유전성 혈전증. 대한내과학회
지 1996;51(6):732-42.
5. Rosenberg RD. Actions and interaction of
antithrombin and heparin. N Engl J Med 1975;
292:146-51.
6. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial
thrombosis due to antithrombin III deficiency.
Blood 1974;43:219-31.
7. Lane DA, Ireland H, Olds RJ, Thein SL, Perry
DJ, Aiach M. Antithrombin III : a database of
mutations. Thromb Haemost 1991;66:657-61.
8. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, Chowdhury V,
Thein SL, Cooper DN et al. : Antithrombin III
mutation database : first update. Thromb
Haemost 1993;70(2):361-9.
9. Damus PS, Wallace GA. Immunologic mea-
surment of antithrombin III-heparin cofactor and
 α_2 -macroglobulin in disseminated intravascular
coagulation and hepatic failure coagulopathy.
Thromb Res 1975;6(1):27-38.
10. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H,
Sacks FM, Walsh BW et al. Coagulation acti-
vation following estrogen administration to post-
menopausal women. Thromb Haemost 1992;68
(4):392-5.
11. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency
and thromboembolism. Clin Haematol 1981;10
(2):369-90.
12. Carvalho A, Ellman L. Hereditary antithrombin
III deficiency. Am J Med 1976;61(2):179-83
13. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB. Evaluation
of the safety, recovery, half-life and clinical effi-
cacy of antithrombin III (human) in patients
with hereditary antithrombin III deficiency. Coop-
erative Study Group. Blood 1990;75(1):33-39.
14. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD,
Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA.
Clinical experience with antithrombin III concen-
trate in treatment to congenital and acquired de-
ficiency of antithrombin. The antithrombin III
Study Group. Am J Med 1989;87(3B):53S-60S.
15. Ginsberg JS. Management of venous thrombo-
embolism. N Engl J Med 1996;335(24):1816-28.