

# MTHFR의 점돌연변이로 인한 과호모시스테인혈증 환자에서 발생한 폐색전증 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 호흡기 및 알레르기 내과

이욱현, 박철홍, 고훈영, 안호정, 권순석, 김용현

## Two Cases of Pulmonary Thromboembolism in Young Patients with Hyperhomocysteinemia

Wook-hyun Lee, M.D., Cheol-hong Park, M.D., Hoon-yung Ko, M.D., Ho-jung An, M.D., Soon Seog Kwon, M.D., Yong Hyun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Incidences of pulmonary thromboembolism markedly increase with age. Risk factors of pulmonary thromboembolism are surgery, trauma, acute medical illness, immobilization, pregnancy, usage of hormone, and advanced age. In the cases of thromboembolism occurred in young age, the possibility of thrombophilic state is needed to be investigated. Among many diseases or state associated thrombophilic state, homocysteinemia should be considered a cause of thromboembolism before fifth decade. Homocysteinemia is caused by deficiency of N-5-methyltetrahydrofolate, cystathionine  $\beta$ -synthase and vitamin B12. The presence of the mutation of 5,10-methylenetetrahydrofolate lead to homocysteinemia by deficiency of N-5-methyltetrahydrofolate. Homocysteine is acknowledged the risk factor of cardiovascular event, and stroke. Homocysteinemia can be the cause of thromboembolism via damaging endothelial cell. We present two cases of pulmonary thromboembolism in young age which seem to be associated with homocysteinemia precipitated by mutation of 5,10-methylenetetrahydrofolate. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:460-465)

**Key Words:** Pulmonary thromboembolism, Homocysteine, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, Young age

### 서 론

폐혈전색전증은 남성에 더 흔히 발생하며, 평균 발생연령은 60세로, 연령이 증가함에 따라 발생률이 급격히 증가한다<sup>1</sup>. 폐혈전색전증의 흔한 원인들은 수술, 입원, 비활동성, 수상, 임신, 호르몬 사용 등이다. 폐혈전색전증이 45세 이전에 생기거나, 반복적으로 또는 비정상적인 위치에 발생한 경우에 thrombophilia가 있는지 조사해야 한다<sup>2</sup>. Thrombophilia는 혈전증을 유발할 수 있는 선천적 혹은 후천적 질환을 가리키며 안티트롬빈 III 결핍, C 단백질 결핍, S 단백질 결핍, 루프스 항응고인자가 등이 있다. 그 외에

폐혈전색전증과 관련된 질환에는 V 응고인자 레이덴, 플라스미노젠 결핍 등이 있다. 호모시스테인혈증은 이전부터 뇌졸중, 심혈관질환의 위험인자로 알려져 왔었고 폐혈전색전증의 위험요소 중 하나로 최근 인정되었다<sup>3</sup>. 45세 이전에 발생한 폐혈전색전증의 원인으로 호모시스테인혈증이 반드시 고려되어야 한다.

저자들은 24세 남자 및 40세 남자에서 고호모시스테인혈증에 의한 폐혈전색전증 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증 례

#### 증례 1

**환 자:** 24세 남자

**주 소:** 좌측 흉막성 흉통

**현병력:** 내원 5년 전 좌측 하지의 정맥류 있었다가 호전보인 후 별다른 증상 없이 지내던 환자로 2주 전부터 좌측 흉막성 흉통이 있어 내원하였다. 기침, 가래, 객혈, 호흡곤

Address for correspondence: Yong-hyun Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Holy Family Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 2, Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea  
Phone: 82-32-340-2114, Fax: 82-32-340-2255  
E-mail: kyh30med@catholic.ac.kr  
Received: May. 25, 2008  
Accepted: Jun. 13, 2008

란 등의 증상은 없었다.

**과거력:** 내원 5년 전 우측 흉수 동반한 우측 폐렴이 있었다가 호전되었고, 당시에 우측 하지의 통증이 같이 있어 보존적 치료 후 호전된 과거력 있었다.

**가족력:** 특이 소견 없음.

**흡연력:** 없었음.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박수 분당 78회, 호흡수 분당 22회, 체온 36.7°C로 정상 소견 보였다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진소견에서 양측 폐야의 호흡음은 정상이었으며 심음은 규칙적이며 잡음은 없었다. 복부진찰에서 특이소견은 없었으며, 좌측 다리에 서 함요가 동반되지 않는 부종과 정맥류가 있었다.

**검사실 소견:** 내원 시 시행한 동맥혈 가스 검사 소견은

pH 7.432, PaCO<sub>2</sub> 26.3 mmHg, PO<sub>2</sub> 119.2 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.2 mmHg, 말초 혈액 검사에서 혈색소 15.9 g/dl, 헤마토크리트 47.1%, 백혈구 7,200/mm<sup>3</sup>, 혈소판 199,000/mm<sup>3</sup>, 일반 혈액 화학 검사에서 공복혈당 118 mg/dl, 혈중요소 질소 및 크레아티닌이 각각 9.1 mg/dl, 0.9 mg/dl, 총 단백 8.4 g/dl, 알부민 4.9 g/dl, 아스파라진산아미노전이효소(AST) 12 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 17 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dl, 직접 빌리루빈 0.1 mg/dl, 혈청 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L이었다. D-이합체(D-dimer)는 419 ng/ml (참고치 0~322 ng/ml)이었다. C 단백질 활성도는 62% (참고치 70~130%), S 단백질 활성도는 78% (참고치 77~143%), 항카디오리핀항체는 음성, 항트롬빈 III는 96% (참고치 60~120%), 제5혈액응고

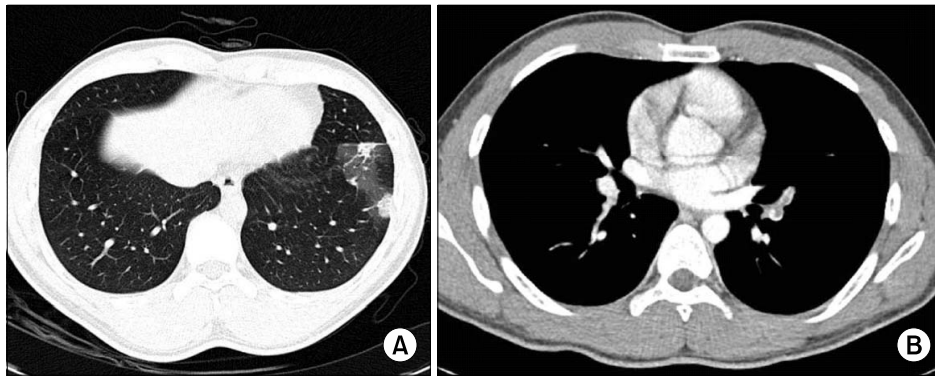


Figure 1. Chest CT scan shows a low density in left lower lobe of lung (A), and a perfusion defect in left pulmonary artery (B).

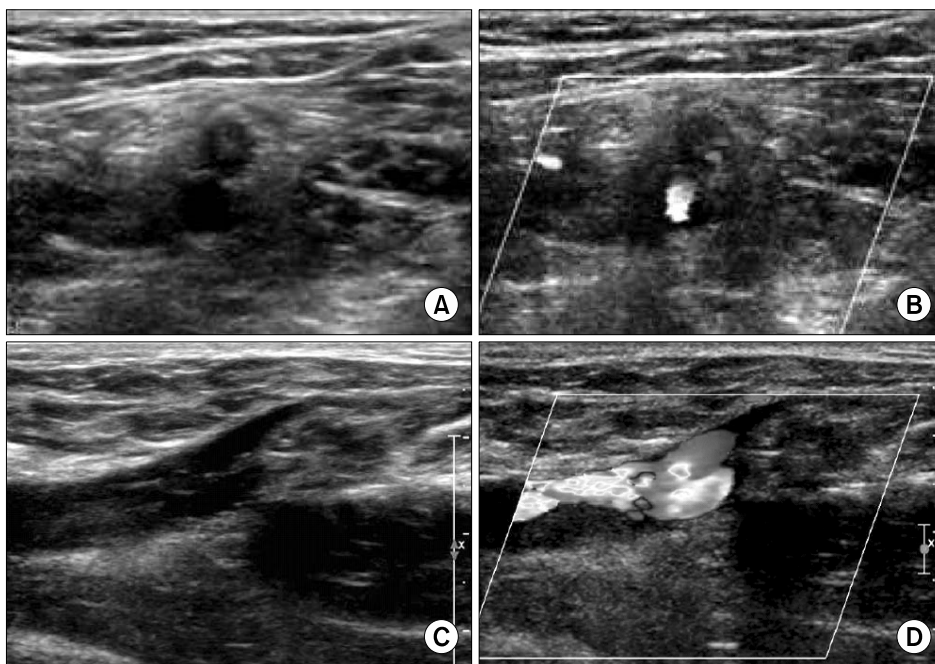


Figure 2. Doppler sonography shows echogenic lesions in left popliteal vein (A, B) and left femoral vein (C, D).

인자 라이텐 돌연변이는 음성, 항핵항체검사(ANA), 항중성구세포질항체(ANCA) 및 항이중가닥디엔에이항체(Anti-dsDNA antibody)는 음성이었다. 혈중 엽산 3.61 ng/ml (참고치 1.5~16.9 ng/ml), 비타민 B12는 433 pg/ml (참고치 160~970 pg/ml), 비타민 B6는 65.4 nmol/L, 공복시 호모시스테인 농도는 25.55 umol/L (참고치 3.7~13.9 umol/L)로 증가되어 있었다.

**심전도 및 방사선학적 소견:** 흉부 X-선 검사에서 좌측 흉수 소견을 보였다. 환자의 심전도는 심박수 분당 80회, 간헐적 조기 심실 수축 소견을 보였다.

흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 좌하엽에서 간유리혼탁화로 둘러싸인 원형의 경계가 모호한 관류 결손 소견과 좌하부 폐동맥에서 관모양의 관류 결손이 관찰되었다 (Figure 1). 하지 도플러 검사에서 좌측 온 엉덩 정맥(left common femoral vein)에서 오금정맥(popliteal vein)에 까지 심부정맥혈전증 소견을 보였다(Figure 2).

**임상경과 및 치료:** 환자는 고호모시스테인 혈증으로 인한 심부정맥혈전증 및 폐혈전색전증으로 진단되어 enoxaparin 60 mg을 12시간마다 피하 주사하였고, warfarin 5 mg을 경구 투여하였다. 2병일부터 좌측흉통이 소실되었고, 11병일에 시행한 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 좌측 심부정맥혈전은 소실되었고 우측 온 엉덩 동맥에서 혈전 소견을 보였다(Figure 3).

고호모시스테인혈증의 유전자 돌연변이 검사에서 동질적합 돌연변이형인 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), C677T (TT동질접합체)가 확인되었다. 환자는 12병일째 퇴원 후 warfarin 복용하면서 경과 관찰 중이며 현재 외래에서 5개월째 추적 관찰하면서 폐혈전색전증이나 심부정맥혈전증의 재발은 보이지 않고 있다.

## 증례 2

**환 자:** 40세 남자

**주 소:** 우측 흉막성 흉통

**현병력:** 평소 마른 기침을 자주하는 환자로 2개월 전부터 기침, 객담이 있어 오다 3일 전부터 갑자기 우측 흉막성 흉통이 생겨 내원하였다.

**과거력:** 내원 12년 전 원인불명의 간문맥 혈전이 있어 치료 받은 경력이 있고, 10년간 와파린을 복용해오다 4개월 전부터 중단하였다. 2년 전 추간관 탈출증으로 수술 받은 경력이 있다.

**가족력:** 부친이 당뇨병과 하지 정맥류가 있었다.

**흡연력:** 8갑년



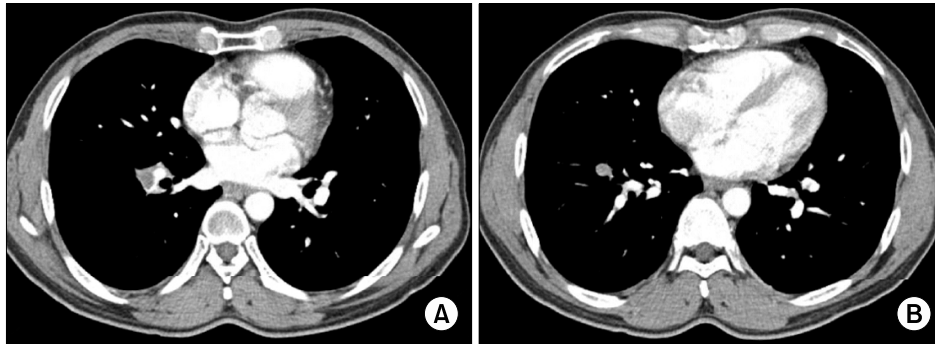
**Figure 3.** Abdomen CT scan shows a focal defect in right common iliac artery.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.4°C로 정상 소견 보였다. 의식은 명료하였고, 흉부 청진소견에서 양측 폐야의 호흡음은 정상이었으며 심음은 규칙적이며 잡음은 없었다. 복부진찰에서 특이소견은 없었으며, 우측다리의 굵기가 더 커 비대칭적인 소견을 보였다.

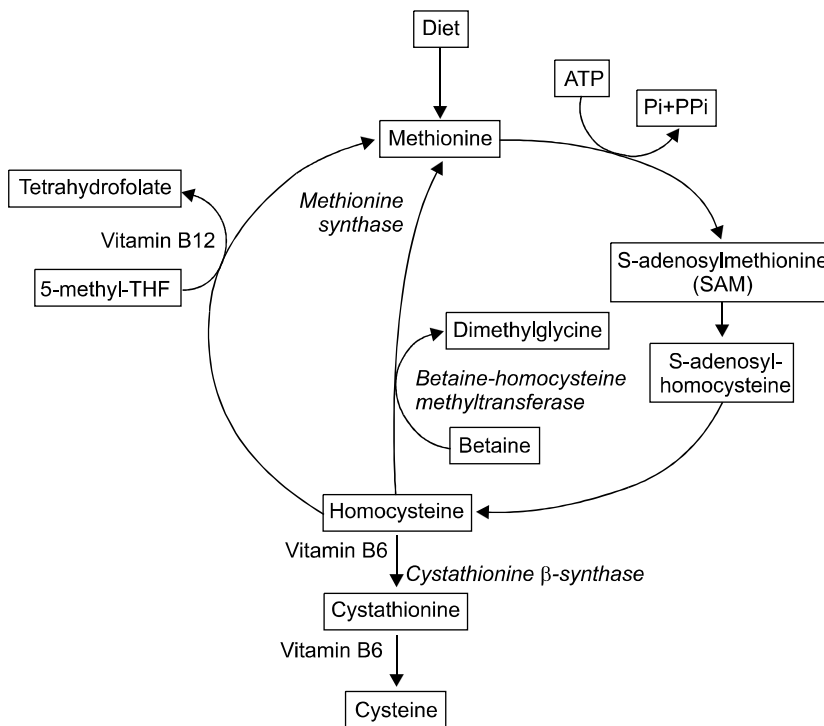
**검사실 소견:** 내원 시 시행한 동맥혈 가스 검사 소견은 pH 7.38, PaCO<sub>2</sub> 45.3 mmHg, PO<sub>2</sub> 78.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.8 mmHg, 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.6 g/dl, 헤마토크리트 40.3%, 백혈구 8,000/mm<sup>3</sup>, 혈소판 186,000/mm<sup>3</sup>, 일반 혈액 화학 검사에서 공복혈당 99 mg/dl, 혈중요소질소 및 크레아티닌이 각각 15.4 mg/dL, 0.8 mg/dl, 총 단백 6.9 g/dl, 알부민 4.1 g/dl, 아스파라긴산아미노전이효소 42 IU/L, 알라닌아미노전이효소 19 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dl, 직접 빌리루빈 0.1 mg/dl, 혈청 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L이었다. D-이합체(D-dimer)는 593 ng/ml (참고치 0~322 ng/ml)이었다. C 단백질 활성도는 107% (참고치 70~130%), S 단백질 활성도는 90% (참고치 77~143%), 항카디오리핀항체는 음성, 항트롬빈 III는 69% (참고치 60~120%), 항핵항체검사(ANA), 항중성구세포질항체(ANCA) 및 항이중가닥디엔에이항체(Anti-dsDNA antibody)는 음성이었다. 혈중 엽산 3.78 ng/ml (참고치 1.5~16.9), 비타민 B12는 523 pg/ml (참고치 160~970 pg/ml), 비타민 B6는 21.8 nmol/L, 공복시 호모시스테인 농도는 15.53 umol/L (참고치 3.7~13.9 umol/L)로 증가되어 있었다.

**심전도 및 방사선학적 소견:** 흉부 X-선 검사에서 우측 흉수 소견을 보였다. 환자의 심전도는 심박수 분당 80회, 정상 심방조동률을 보였다.

흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 우하엽동맥의 외측면 및 우



**Figure 4.** Chest CT scan shows low density thromboemboli seen in the lateral aspect of the right lower lobar artery (A), left lower lobar superior and posterolateral basal segmental arteries (B).



**Figure 5.** Metabolism of homocysteine.

하엽의 앞안쪽 바닥 구역동맥분지(anteromedial basal segmental arteries) 및 좌하엽의 위쪽과 뒤가쪽 구역동맥분지(Lt lower lobar superior and posterolateral basal segmental arteries)에 저음영소견을 보이고 있었다. 우하엽의 앞안쪽 바닥 구역동맥분지의 해당되는 구역에 불균일한 음영을 보이고 있었다(Figure 4). 하지 도플러 검사에서 심부정맥혈전증의 증거는 없었다.

**임상경과 및 치료:** 환자는 고호모시스테인 혈증으로 인한 심부정맥혈전증 및 폐혈전색전증으로 진단되어 enoxaparin 60 mg을 12시간마다 피하 주사하였고, 1병일부터 warfarin 5 mg을 경구 투여하였다. 2병일부터 흉통이 감소하였고 4병일부터 기침이 소실되었다.

고호모시스테인혈증의 유전자 돌연변이 검사에서 동질

적합 돌연변이형인 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), C677T (TT동질접합체)가 확인되었다. 환자는 9병일째 퇴원 후 warfarin 복용하면서 경과 관찰중이며 현재 외래에서 4개월째 추적 관찰하면서 폐혈전색전증이나 심부정맥혈전증의 재발은 보이지 않고 있다.

## 고 찰

Thrombophilia의 원인에 대한 조사를 해야 하는 적응증은 40~45세 이전에 생긴 정맥 혈전색전증, 반복되는 혈전색전증이나 혈전정맥염, 흔히 발생하지 않는 위치에 생긴 혈전증, 원인을 알 수 없는 신생아의 혈전증, 30세 이전에 생긴 동맥 혈전증, 이상응고과다증의 가족력이 있는

경우, 원인을 알 수 없는 활성 부분트롬빈 시간(aPTT)의 연장, 반복되는 유산, 원발성 혈소판 감소증, 전신 홍반성 루프스 등이다<sup>2</sup>. 폐혈전색전증과 연관이 있는 응고계 이상 질환이나 상태는 항트롬빈 III 결핍, C 단백 결핍, S 단백 결핍, V 응고인자 레이덴 돌연변이, 플라스미노겐 결핍, 이형피브리노겐혈증, 프로트롬빈 유전자 돌연변이, 항인산화지질 항체 증후군, 호르몬제 복용, 비만 등이 있으며, 그 외에도 지단백 a (lipoprotein(a))의 상승, 호모시스테인혈증도 관련이 있다<sup>3</sup>.

호모시스테인은 생체 내에서 필수 아미노산 methionine의 대사산물이며 재메틸화되어 methionine으로 재생되거나 황전위화되어 cysteine으로 대사된다(Figure 5)<sup>4</sup>. 재메틸화에 관여하는 효소인 N-5-methyltetrahydrofolate의 결핍이 생기거나 황전위화를 일으키는 효소인 cystathionine  $\beta$ -synthase의 이상이 있거나 비타민 B12의 결핍이 있을 때에 고호시스테인혈증이 일어난다<sup>5</sup>. 증례에서 관찰된 MTHFR의 C677T 점돌연변이는 유전자 염기서열 677번 위치의 cytosine이 thymidine으로 치환을 일으켜 아미노산 alanine에서 valine으로 효소의 변이를 일으키는 데, 이 변이효소는 고온에서 불안정할 뿐 아니라 기저 상태에서의 효소 활성도도 저하되는 것으로 알려져 있다<sup>6</sup>.

25년간 동안 시행된 대규모 코호트 연구에 따르면 첫 번째 증례 환자연령 대의 연간 발생률은 100,000명당 29명, 두 번째 증례 환자에서 100,000명당 44명이었으며 이는 65~69세의 연간발생률이 100,000명당 384명임을 고려할 때 매우 낮았다<sup>7</sup>. 두 증례 모두 과거력에서 반복적으로 혈전증이 발생하였으며, 심부정맥혈전증 및 폐혈전색전증의 다른 위험요인이 존재하지 않았고, 고호모시스테인혈증 및 MTHFR의 점돌연변이가 관찰되어 원인인자라고 할 수 있다. 전향적 연구에서 호모시스테인 농도의 증가와 심부정맥혈전증의 발생은 관련성이 있는 것으로 보이며 메타분석에서 5  $\mu\text{mol/L}$  증가 시 60%의 위험도가 상승한다<sup>8</sup>. 하지만 65세 이상에서는 오히려 호모시스테인 농도가 증가할수록 발생률이 감소한다<sup>9</sup>.

고호모시스테인혈증에서 폐혈전색전증이 발생한 증례가 국내에 이전에 보고 되었다<sup>10</sup>. 하지만 본 증례에서는 환자들이 각각 24세와 40세로 이전 증례의 62세보다 더 낮은 연령 분포를 보이고 있으며, 고령에서는 호모시스테인의 농도와 폐혈전색전증의 발생률과의 연관성은 오히려 감소한다. 따라서 본 증례에서 폐혈전색전증의 원인이 고호모시스테인혈증임이 이전 증례에 비해서 더욱 분명하며, 원인인자로서의 기여도가 훨씬 크다고 할 수 있다.

따라서 본 증례를 통해서 45세 이전에서 발생한 심부정맥혈전증 및 폐혈전색전증에 있어 공복 시 호모시스테인을 확인하는 것이 원인을 감별하는 데 있어 반드시 필요하며, 고호모시스테인혈증이 동반되는 경우에는 MTHFR의 점돌연변이가 심부정맥혈전증 및 폐혈전색전증의 원인으로 고려되어야 한다.

고호모시스테인혈증이 어떤 기전으로 혈전증을 유발하는지는 명확하지 않다. 현재 제시된 가설 중 가장 유력한 것은 호모시스테인이 혈관 내에서 산화 스트레스를 직접 일으키거나 동시에 항산화 효소를 억제하는 작용을 하며 이러한 산화 스트레스는 일산화질소의 생체 이용률을 감소시켜 혈관 톤을 조절하는 내피 의존 기능의 손상 및 혈관 내피의 항혈전기능의 손상을 일으킨다. 그 외에 혈관 평활근의 증식 촉진, 혈관 내 콜라겐 증식, 내막의 증식 촉진 등 기전도 관련이 있는 것으로 추정하고 있다<sup>11</sup>.

최근 시행된 대규모 무작위 연구에서 엽산과 비타민 B<sub>6</sub> 보충요법을 시행하였을 때 혈중 호모시스테인 농도는 감소하였으나 혈전색전증의 발생은 감소하지 않는다는 사실이 밝혀졌다<sup>12</sup>. 뇌졸중 및 심혈관 질환의 발생률도 감소하지 않는 것으로 알려졌다<sup>13</sup>. 현재 호모시스테인혈증을 원인으로 하는 폐혈전색전증에 있어서 비타민 보충요법을 시행하는 근거는 없는 것으로 보이며, 본 증례의 환자에서도 비타민 보충 요법은 시행하지 않고 있다.

## 요 약

저자들은 비교적 젊은 연령이며 호모시스테인혈증이 있는 환자들에서 발생한 폐혈전색전증 및 심부정맥혈전증 2예를 문헌과 함께 고찰하였다. 폐혈전색전증이 연령이 증가할수록 발생률이 증가한다는 점과 다른 위험요소가 존재하지 않는다는 점으로 보아 증례들에서 호모시스테인혈증이 폐혈전색전증을 일으킨 원인으로 보인다. 위험요소가 없으며 젊은 연령에서 생긴 폐혈전색전증에 있어 호모시스테인혈증을 원인의 하나로 고려하여야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. Emerg Med Clin North Am 2001; 19:839-59.
2. The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of

- thrombophilia. *J Clin Pathol* 1990;43:703-9.
3. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
4. Maron BA, Loscalzo J. Homocysteine. *Clin Lab Med* 2006;26:591-609, vi.
5. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
6. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
8. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
9. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
10. Oh SE, Jung JH, Yoon SB, Yoon HY, Park JK, Lee DH, et al. A case of pulmonary thromboembolism in a patient with hyperhomocysteinemia. *Tuberc Respir Dis* 2007;62:211-6.
11. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002;7:227-39.
12. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761-7.
13. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.