

전신홍반루푸스에서 단백 C와 단백 S 결핍증과 동반된 대동맥 혈전증 1예

가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과학교실

송 준 호 · 권 태 근 · 민 준 기

= Abstract =

A Case of Systemic Lupus Erythematosus and Abdominal Aorta Thrombosis Associated with Protein C and S Deficiency

Jun Ho Song, Tae Geun Gweon, Jun Ki Min

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Thrombosis is a well known manifestation in patients with systemic lupus erythematosus, along with lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody and anti β 2-glycoprotein I. We describe here a 44-year-old female with an abdominal aorta thrombosis of SLE and the patient had no antiphospholipid antibodies. She had this unusual site of thrombosis and this was associated with protein C and S deficiency. She had no other cause of thrombosis. After anticoagulant treatment, her thrombosis of the abdominal aorta resolved.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Thrombosis, Aorta, Protein C and S deficiency

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus) 등의
자가면역질환과 동반된 이차성 항인지질항체증후군

은 동맥이나 정맥 혈전증, 반복적인 자연유산, 혈소
판 감소증 등의 임상증상이 나타날 수 있다. 이는
루푸스항응고인자(lupus anticoagulant), 항카디오리핀
항체(anti-cardiolipin antibody)와 같은 항인지질항체와
연관되어 있다고 알려져 있다. 그러나, 저자들은 전

<접수일 : 2009년 5월 21일, 수정일 (1차 : 2009년 7월 20일, 2차 : 2009년 8월 11일) 심사통과일 : 2009년 8월 17일>

※통신저자 : 민 준 기

경기도 부천시 원미구 소사동

가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과학교실

Tel : 032) 340-2257, Fax : 032) 340-2669, E-mail : rmin6403@hanmail.net

신홍반루푸스 환자에서 항인지질항체, 혈관염 등 기저질환과 관련 없이 단백 C와 단백 S 결핍에 의한 것으로 생각되는 복부 대동맥 혈전을 경험하였다. 특히, 외국에서도 거의 보고가 없는 복부 대동맥에 발생한 혈전증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 44세 여자

주 소: 1주 동안 지속된 구토, 복통

현병력: 평소 특이병력 없이 건강하던 44세 여자 환자로 1주 동안 지속되는 구토, 복통을 주소로 본원 소화기내과로 입원하였다.

과거력: 20여년 전 임신 6주 이내에 5차례 자연유산한 병력이 있다.

약물 복용력: 피임약 등 약제 복용력 없었다.

가족력과 사회력: 특이사항 없었다.

신체검사 소견: 내원시 환자의 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 분당 76회, 호흡수 분당 18회, 체온은 36.7°C 이었고, 사지 혈압은 동일하였다. 환자의 의식은 명료하였고 환자의 결막은 창백하지 않았고 피부 및 구강 점막은 건조하였고 급성병색 소견을 보였다. 경부 및 흉부진찰에서는 특이소견 없었고, 청진 시에도 특이소견 없었다. 복부 진찰에서 장음은 저하되어있고, 상복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 양측 손톱에서 선상출혈이 관찰되었고(그림 1A),

양측 손가락관절, 손목관절, 팔꿈관절 통증과 부기가 있었다. 입원 3일째에는 오른쪽 네번째, 다섯번째 손가락에서 청색증을 관찰할 수 있었다(그림 1B).

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 11,500/mm³ (호중구 78%), 혈색소 16.4 g/dL, 혈소판 546,000/mm³이었고, 생화학 검사에서 BUN 51.2 mg/dL, 크레아티닌 3.0 mg/dL, AST 38 IU/L, ALT 17 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 혈당 98 mg/dL, 나트륨/칼륨/염소 130/3.9/98 mEq/L, 젖산탄산효소 964 U/L, 아밀라제 56 U/L, 적혈구침강속도 22 mm/hr, C-반응단백 2.2 mg/dL (0~5), 소변 검사는 정상이었다. 프로트롬빈 시간은 10.8초(INR 1.08), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간은 21.3초(21~38), 트롬빈 시간 16.5초(0~21), D-dimer 514 ng/dL (0~322)이었다. 지질 검사에서 고밀도지단백 콜레스테롤 31 mg/dL, 중성지방 256 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 158 mg/dL였다. 면역검사에서 항핵항체(antinuclear antibody) 양성(homogeneous와 speckled 양상, 1 : 1600), 항dsDNA항체 47 이상 IU/mL (0~5.3), 항RNP항체 양성, 항Sm항체 양성, 항SSA항체 양성, 혈청 C3 20.7 mg/dL (90~180), C4 2.98 mg/dL (10~40), CH50 10 이하 U/mL (23~36), VDRL 음성, 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 음성이었다. 심전도는 정상이었다.

방사선 소견: 복부 단순촬영에서 위장에 가스 음영만 관찰되었다. 복부 전산화단층촬영에서는 빈창

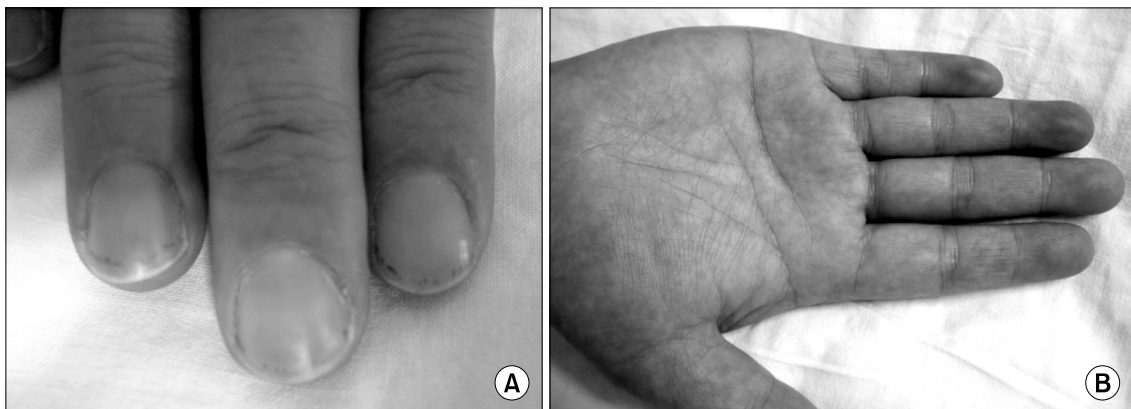


Fig. 1. (A) This picture shows peripheral cyanosis of the fingers. (B) This picture shows splinter hemorrhages on the finger nail.

자와 돌창자에 표적양동심부비후와 함께 장이 확장된 소견이 보였으나 분명한 혈관 병변이나 기계적 폐쇄소견은 보이지 않았다(그림 2). 함께 시행한 소장조영술에서도 소장전반에 걸쳐 다발성 만입과 소장의 확장소견이 보였다.

치료 및 경과: 환자는 소화기내과와 외과에서 표적양동심부비후가 보일 수 있는 다른 원인에 대한 검사를 하는 상태에서 7일간의 금식과 수액공급만으



Fig. 2. Abdominal CT revealed target-appearing concentric wall thickening and mesenteric edema in the proximal jejunum at the time of admission.

로 증상이 일부 호전되었다. 혈액검사에서 백혈구 $3,700/\text{mm}^3$ (호중구 56%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 $291,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학 검사에서 BUN 11.9 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL였다. 환자는 미국류마티스학회 기준에 의하여 전신홍반루푸스를 진단(항핵항체, 항dsDNA항체, 관절염, 백혈구감소증)되었고 류마티스내과로 전과되었다. 추적검사위해 시행한 복부전산화단층촬영에서는 소장에 광범위하게 보이던 표적양동심부비후와 소장 확장은 호전되었으나, 복부대동맥에 혈전이 관찰되었고(그림 3A), 복부 초음파에서도 같은 소견이 보였다(그림 3B). 경흉부 심장초음파는 정상소견이었다. 항응고치료를 위하여 저분자량헤파린(low molecular weight heparin)을 사용하기 시작했으며, 헤파린 사용 전 검사한 루푸스응고인자 음성, 항카디오리핀항체 IgG와 IgM 음성, 항 $\beta 2$ glycoprotein I IgG와 IgM 음성으로 항인지질항체증후군 진단기준을 만족하지 못하였다. 응고인자 V 78% (66~126), 항트롬빈 III 77% (60~120), D-Dimer 514 ng/dL (0~322), 호모시스테인 7.9 $\mu\text{mol/L}$ (4~15.4)으로 정상 범위였고, 제5인자 라이덴돌연변이(Factor V Leiden mutation) 음성이었다. 그러나, 단백 C 항원 48.3% (77~160), 활성도 50% (70~130), 단백 S 자유항원 24% (50~150), 활성도 33% (55~123)로 모두 감소되어 있었다. 혈전 치료를 위해 10일간 헤파린 사용 후 경구 와파린으로 변경하였고, 복부 증상과 손가락 청색증은 모두 소실되었으며,

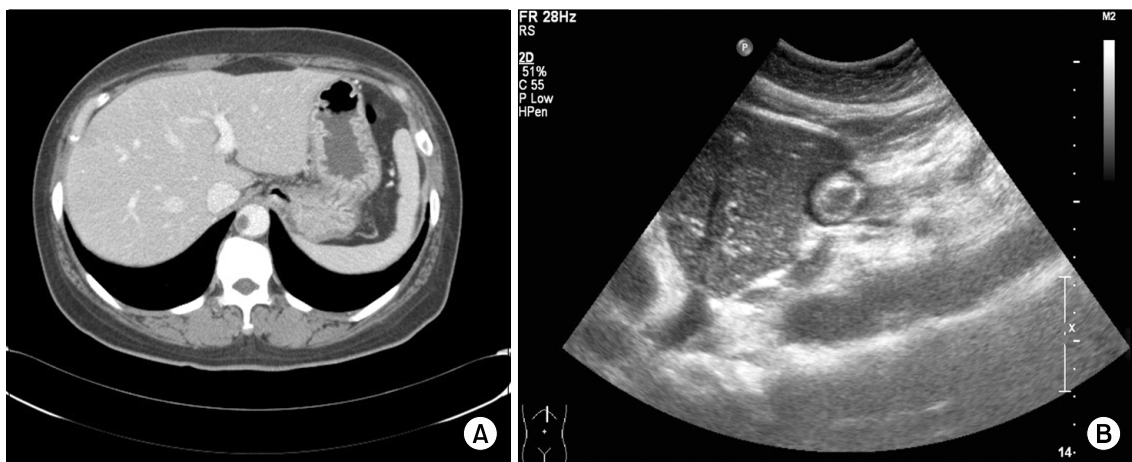


Fig. 3. (A) Abdominal computed tomography revealed a thrombosis on the abdominal aorta. (B) Abdominal ultrasonography revealed a thrombosis in the abdominal aorta at that time.

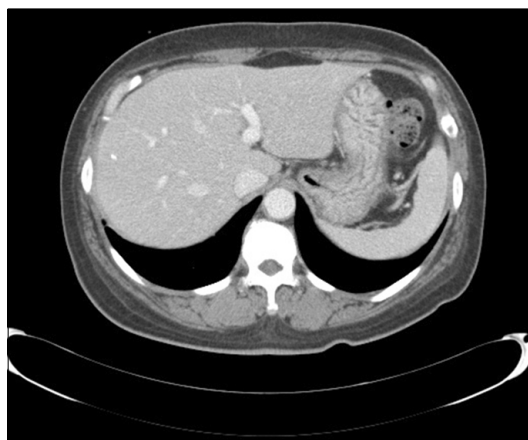


Fig. 4. There is no thrombosis in the abdominal aorta after anticoagulation treatment.

이후 복부전산화단층촬영에서는 대동맥 혈전이 완전히 소실되었고(그림 4), 다시 검사한 항인지질항체 검사에서도 모두 음성이었다. 환자는 현재 경구 와 파린과 경구 프레드니솔론을 복용하면서 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

전신홍반루푸스는 심혈관계 합병증의 발생률이 높고, 특히 동맥 혹은 정맥 혈전증의 발생률이 10% 이상된다 (1). 이 경우 혈전은 동반된 항인지질항체인 루푸스항응고인자, 항카디오폴리펩타제, 항 β_2 glycoprotein과 주로 연관되며, 동맥이나 정맥 혈전증, 반복적인 자연유산, 혈소판 감소증 등의 임상증상으로 흔히 나타난다 (1). 복부 대동맥에 발생한 혈전증은 고혈압, 동맥경화증, 대동맥박리, 대동맥류, 대동맥염과 같은 심혈관계의 위험인자가 있는 경우에 발생 가능성이 높아진다. 저자들은 기저질환이 없는 비교적 젊은 나이에 발생한 혈전증의 원인을 찾기 위하여 항인지질항체, 항트롬빈 III 결핍, 제5인자 라이덴돌연변이, 호모시스테인혈증, 활성 C 단백질 저항성, 악성종양 등을 감별하였으나 특이소견은 찾지 못하였다. 그러나, 증례에서는 단백 C 항원과 활성도, 단백 S 자유항원과 활성도가 모두 감소되어 있어 단백 C와 단백 S 결핍에 의한 혈전의 원인으로 가장의심되었다. 물론 복부 대동맥 혈전 발견 전에

있었던 손가락 청색증과 소장 허혈성 장염의을 유발한 혈전에 의하여 단백 C와 단백 S 결핍의 검사결과를 보일 수 있다. 또한, 단백 C와 단백 S 결핍의 검사결과는 기저에 간질환, 신증후군, 범발성혈관내응고와 임신, 피임약 복용 같은 경우에서 보일 수 있으나 증례에서는 이와 같은 증거를 찾을 수 없었다 (2-4).

단백 C 혹은 단백 S 결핍증은 과응고 상태를 일으킬 수 있는 선천적, 후천적 원인 중 하나이다. 단백 C와 단백 S는 비타민 K 의존인자로 응고체계를 불활성화시키는 역할을 하며, 본 증례에서는 단백 C와 단백 S 항원과 활성도 모두 의미 있게 감소하였다 (5). 단백 S가 보조인자로 작용하여 활성화된 단백 C는 응고인자 V, VIIIa를 불활성화 시키며, 단백 C는 조직 플라스미노겐 활성을 억제하여 혈장의 섬유소용해능을 증가시킨다. 단백 C 결핍증은 국내에서 각종 혈전증 환자의 약 10%의 빈도로 나타나며, 선천적 혹은 후천적으로 이 단백질 결핍되게 되면 주로 심부정맥혈전증, 폐색전증과 같은 정맥 혈전증을 유발한다 (5). 증례에서처럼 후천적으로 발생한 단백 C와 단백 S 결핍증은 전신홍반루푸스 환자에서 알려진 항인지질항체 이외의 항단백 C 항체, 항단백 S 항체가 원인이 될 수 있는 보고가 있다 (6). 또한, 알려진 항인지질항체들이 활성 C 단백질의 억제와 연관이 있을 수 있다 (7). 후천적 단백 S 결핍증은 임신, 간질환, 범발성혈관내응고, 신증후군, 전신성 자가면역성 질환 등에서 볼 수 있으나 증례의 환자는 전신홍반성루푸스 이외 다른 질환은 없었다. Guermazi 등은 루푸스 환자의 25%에서 항단백 S항체가 발견되고, 이는 면역복합체를 형성하여 단백 S의 제거를 증가시키거나 혹은 단백 C에 의한 항응고체계의 이상을 유발시킨다고 설명하고 있다 (8). 그러나, 항단백 S 항체와 단백 S 결핍증과의 통계적으로 유의한 상관관계를 확인하지 못한 연구도 있어 더 많은 연구가 필요한 상태이다 (9,10). 또한, 항단백 C 항체와 항단백 S 항체를 실험적으로 측정하기는 하나 일반적인 실험실에서 측정하기 어려운 제한점이 있다.

복부 대동맥에 발생한 혈전증은 고혈압, 동맥경화증, 대동맥박리, 대동맥류, 대동맥염과 같은 심혈관계의 위험인자가 있는 경우에 주로 발생한다 (5,

11). 때문에 저자들은 전산화단층촬영으로 대동맥박리, 대동맥류, 동맥경화증이 없음을 확인하였다. 대동맥염의 경우 본 증례에서는 조직검사를 통하여 확인하지는 못하였으나, 영상학적으로나 적혈구침강속도 및 C-반응단백에서 대동맥염 증거가 없고 면역억제제 복용 없이 혈전이 호전되어 혈전이 대동맥염에 의한 가능성은 낮아보인다.

증례에서는 2주 간격을 두고 두 차례 항인지질항체를 검사하였고, 그 결과 모두 음성으로 나왔다. 그러나, 전신홍반루푸스와 관련하여 반복되는 자연유산과 동맥혈전증의 임상양상으로 생각해 볼 때 앞에서 언급한 단백 C와 단백 S 결핍증에 의한 원인과 혈청학적 음성 항인지질항체증후군(seronegative antiphospholipid syndrome)의 가능성도 생각해 볼 수 있었다 (12). 검사 당시에 항인지질항체의 검출이 안되었거나 증례에서는 측정하지 않았으나 플라스미노겐 활성억제인자 혹은 antiphosphatidylethanolamine 연관되었을 수도 있으나 이는 일반적으로 검사가 어려운 상태이다 (13,14).

단백 C 혹은 단백 S 결핍증에 의한 대동맥 혈전증의 치료가 분명히 적립되어 있지 않는 상태이다. 그러나, 여러 보고에 의하면 금기사항만 없다면 평생 항응고치료가 필요하며 동맥경화증과 관련된 혈전증이 있는 경우 필요하다면 혈전용해술이나 혈전 제거술이 필요하다. 일반적으로 루푸스 치료에 항말라리아제가 사용되기도 한다. 그러나, 본 증례에서는 급성 혈전증 치료가 우선이라고 판단하여 항말라리아제는 처음부터 사용을 시작하지 않았다. 항인지질증후군에서 항말라리아제가 도움이 된다는 보고가 있으나 환자는 항인지질증후군의 소견이 없어 우선 사용하지 않았다 (15). 본 증례는 전신홍반루푸스에서 항인지질항체, 혈관염 등이 없었고, 매우 드문 위치인 복부 대동맥에 혈전이 발생할 수 있는 언급된 여러 원인을 감별할 필요가 있어 본 증례를 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 전신홍반루푸스 환자에서 항인지질항체가 없이 단백 C와 단백 S 결핍증에 의한것 생각되는 드물게 발생하는 복부 대동맥 혈전증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. Arch Intern Med 2000;160:2042-8.
- 2) Jobic Y, Provost K, Larlet JM, Mondine P, Gilard M, Bosch J, et al. Intermittent left coronary occlusion caused by native aortic valve thrombosis in a patient with protein S deficiency. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:1114-6.
- 3) Onwuanyi A, Sachdeva R, Hamirani K, Islam M, Parris R. Multiple aortic thrombi associated with protein C and S deficiency. Mayo Clin Proc 2001; 76:319-22.
- 4) Ju JH, Min JK, Jung CK, Oh SN, Kwok SK, Kang KY, et al. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. Nat Rev Rheumatol 2009;5:273-81.
- 5) Cho YP, Lee DH, Jung SM, Jang HJ, Kim JS, Han MS. Vascular Diseases Associated with Protein C and/or S Deficiencies. J Korean Surgical Society 2002;62:181-6.
- 6) Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. Blood 1994;84:2854-67.
- 7) Esmon NL, Smirnov MD, Safa O, Esmon CT. Lupus anticoagulants, thrombosis and the protein C system. Haematologica 1999;84:446-51.
- 8) Guermazi S, Regnault V, Gorgi Y, Ayed K, Lecompte T, Dellagi K. Further evidence for the presence of anti-protein S autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Blood Coagul Fibrinolysis 2000;11:491-8.
- 9) Song KS, Park YS, Kim HK. Prevalence of anti-protein S antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2000;43:557-60.
- 10) Matsuda J, Gohchi K, Gotoh M, Tsukamoto M, Saitoh N. Plasma concentrations of total/free and functional protein S are not decreased in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or antiphospholipid antibodies. Ann Hematol 1994;69: 311-5.
- 11) Silver AS, Shao CY, Ginzler EM. Aortitis and aortic

- thrombus in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:541-3.
- 12) Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1127.
- 13) Joseph J, Scopelitis E. Seronegative antiphospholipid syndrome associated with plasminogen activator inhibitor. *Lupus* 1994;3:201-3.
- 14) Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-3.
- 15) Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5:160-70.
-