

혈액응고 V인자에 대한 후천적 억제인자 1예

서울대학교 의과대학 검사의학교실, ¹외과학교실

김소연 · 김현경 · 김선희¹ · 조한익

A Case of Acquired Factor V Inhibitor

So Yeon Kim, M.D., Hyun Kyung Kim, M.D., Sun-Whe Kim, M.D.¹ and Han-Ik Cho, M.D.

Departments of Laboratory Medicine and ¹Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Acquired inhibitor of coagulation factor V is a rare clinical condition and may cause significant morbidity and mortality. We report here the first Korean case of acquired isolated factor V inhibitor developed in a 73-year-old male patient after surgery for pancreatic head carcinoma. At post-operation day 2, intra-abdominal bleeding was recognized that was associated with a prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time. The prolongation of both conditions was not corrected by a mixing test and factor V activity was reported to be 2%. Quantified titers of inhibitors were increased from 3.5 Bethesda unit to 8.4 Bethesda unit during follow-up analysis. In spite of the treatment with steroids and intravenous immunoglobulins, the case ended fatally. When acquired bleeding tendency with prolonged coagulation screening test is observed, evaluation of inhibitors of coagulation factors may be essential for the diagnosis and following appropriate management of the condition. (*Korean J Hematol* 2008; 43:190-193.)

Key Words: Factor V, Blood coagulation factor, Inhibitor

서 론

V 응고인자에 대한 억제인자(coagulation factor V inhibitor, V 억제인자)는 후천적으로 발생하는 드문 출혈성 질환이다.¹⁾ V 억제인자는 고령의 환자에서 선행한 출혈성 질환이 없이 후천적으로 발생하며, 특발성이거나 이차적으로 항체 형성을 촉발하는 요인에 의해 생길 수 있다.²⁾ 임상증상은 무증상, 경미하거나 심각한 출혈에 이르기까지 다양하다.³⁾ 저자들은 기존에 출혈성 질환이 없던 췌장암 환자에서 수술 2일째 뚜렷한 출혈증상과 함께 발생한 후천적 V 억제인자 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

73세 남자 환자가 황달로 내원하여 췌장두부암으로 진단되었다. 환자는 6년 전 전립선비대로 요도경유 전립선절제 수술(transurethral resection of the prostate)을 시행받았으며, 이 당시의 수술 전 검사는 정상이었고 특별한 출혈의 합병증은 없었다. 환자는 당뇨와 고혈압이 있으며, 우측 신위축과 경미한 신부전 소견이 내원 후 발견되었다. 췌장두부암 절제수술을 시행하기 전 선별검사에서 혈색소 12.8g/dL, 백혈구 4,000/ μ L, 혈소판 346,000/ μ L, 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 12.9초(11.5~14.5초), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 37.9

접수 : 2008년 7월 16일, 수정 : 2008년 8월 5일

승인 : 2008년 8월 7일

교신저자 : 김현경, 서울시 종로구 연건동 28

☎ 100-744, 서울대학교병원 진단검사의학과

Tel: 02-2072-0853, Fax: 02-762-5285

E-mail: lukekhk@snu.ac.kr

Correspondence to : Hyun Kyung Kim, M.D.

Departments of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital

28, Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul 100-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0853, Fax: +82-2-762-5285

E-mail: lukekhk@snu.ac.kr

초(29~45초), 출혈시간 1분(1~4분), 섬유소원 377 mg/mL (170~350mg/dL)로 정상 소견을 보였다. 환자는 대동맥 주위 림프절 생검(paraaortic lymph node biopsy)과 고식적 간-공장(palliative hepaticojunostomy), 위-공장 문합술(gastrojejunostomy), 담낭절제술(cholecystectomy)을 특별한 문제없이 시행받았으며, 2세대 세팔로스포린 제제인 cefotetan이 수술 전후 이틀간 투약되었다.

수술 후 2일째, 환자의 혈색소가 8.1g/dL까지 감소하고, 개복 부위에서 삼출성 출혈(oozing bleeding)이 보였다. 복부 전산화단층촬영에서 복강 내 출혈 소견이 관찰되었으며, 응고검사서 PT 53.0초, aPTT 174.9초로 모두 연장된 소견이 나타났다. 적혈구 21단위, 신전동결혈장 20단위, 농축혈소판 15단위 및 동결침전제 10단위가 수술 후 3일째까지 환자에게 수혈되었으며, 좌간동맥에 색전술을 시행하였으나 출혈이 계속되고, PT와 aPTT 연장 소견이 지속되었다. 추적 일반혈액검사서 혈색소 10.4g/dL, 백혈구 12,300/ μ L, 혈소판 148,000/ μ L이었고, 파종성혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC) 선별검사서 섬유소원 572mg/mL, FDP 1:20(+), D-dimer 1.79ug/mL (<0.4 ug/mL)로 세계혈전지혈학회에서 정한 DIC 진단기준에 의하면 DIC에 합당하지 않은 소견이었다.⁴⁾ 항트롬빈(antithrombin)도 93% (80~120%)로 정상이었다.

수술 후 3일째 심하게 연장된 PT, aPTT의 원인을 알기 위해 동량의 정상인 혈장을 사용하여 혼합검사를 시행하였다. PT는 환자혈장이 54.1초, 혼합혈장이 48.3초(혼합 직후)와 49.1초(2시간 항온 후)로 교정되지 않았으며, aPTT도 환자혈장 180.1초, 혼합혈장이 153.5초(혼합 직후)와 180초(2시간 항온 후)로 교정되지 않았다. 트롬빈 시간(thrombin time)은 16.5초(<21초)로 정상이었다. 응고인자들에 대한 활성도 검사 결과, V인자의 활성도만 2%로 매우 감소하였으며 다른 II인자, X인자, VII인자, VIII인자, IX인자는 정상 활성도를

보였다(Table 1). 이상의 결과로 수술 후 환자에서 관찰된 PT, aPTT 연장은 후천적으로 발생한 V 억제인자에 의한 것으로 판단되었다. Bethesda assay로 시행한 V 억제인자 강도는 3.5 Bethesda unit이었다. 후천적 V 억제인자로 인한 출혈성 질환으로 밝혀진 후 환자에게 스테로이드(hydrocortisone 250mg/day)와 면역글로불린(400mg/kg/day)이 5일간 투여되었다. 면역억제 치료에도 불구하고 V 억제인자의 강도가 수술 후 8일째 8.4 Bethesda unit로 증가하였고, 지속적인 혈색소 감소, PT와 aPTT의 연장 소견과 함께 출혈이 계속되었으며, 급성 신부전과 고칼륨혈증이 동반되어 환자는 수술 후 13일째 저혈압으로 사망하였다.

고 찰

V 억제인자는 1955년 이후 현재까지 전 세계적으로 약 150여 정도 보고되었으나⁵⁾ 아직 국내에서는 보고된 바가 없다. V 억제인자의 발생 원인은 특발성인 경우가 약 20%이지만, 고령, 수술, 항생제(aminoglycoside, β -lactam), valproic acid,⁶⁾ 악성종양, 자가면역질환 등이 흔히 연관된 것으로 알려져 있다.²⁾ 또한 수술 시 지혈제로 사용되는 트롬빈 제제는 소에서 유래한 면역성이 높은 V인자를 소량 함유하고 있어 후천적 V 억제인자를 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있다.⁷⁾ 본 증례 환자에서 소 유래 트롬빈 제제를 사용한 적이 없으나, 73세 고령이면서 종양, 수술 및 항생제(2세대 세팔로스포린) 치료를 받았으므로 이러한 요인들이 복합적으로 V 억제인자 발생과 연관되었을 것으로 추정된다.

V 억제인자는 대부분 다클론성 IgG 항체이며 일부에서 IgM 또는 IgA로 발생할 수 있다.¹⁾ 정상적인 응고과정에서 V인자 단백질의 C2 영역이 인지질과 결합하는데, V 억제인자가 발생하면 이들의 상호 결합을 방해함으로써 V인자의 응고작용을 억제한다.⁸⁾ V 억제인자가 발생하면 무증상인 경우도 있으나 약 60%에서 출혈을 보인다.^{2,9)} 출혈은 경미한 점막 출혈로부터 치명적인 출혈까지 임상양상이 다양하다. 수술로 발생하는 V 억제인자는 수술 7일에서 10일 후 처음으로 인지되는 경우가 흔하고, 소 유래 트롬빈 제제에 반복 노출된 경우는 출혈양상이 심할 수 있다고 한다.¹⁾ 특발성으로 발생한 V 억제인자는 소 유래 트롬빈 제제에 노출된 경우에 비해 출혈 양상이 심하고, 출혈의 빈도도 더 높다.³⁾ 본 증례에서는 수술 후 2일째 PT, aPTT의 연장 소견이 발견되어 V 억제인자의 존재가 처음으로 의심

Table 1. Activities of coagulation factors on post-operation day 3

Coagulation pathway	Factors	Activity*
Common pathway	Factor II	75%
	Factor V	2%
	Factor X	67%
Extrinsic pathway	Factor VII	77%
Intrinsic pathway	Factor VIII	282%
	Factor IX	138%

*Reference range: 60~140%.

되었다. 이는 수술 후 7일에서 10일 사이에 V 억제인자가 처음으로 인지되는 경우가 많다는 기존의 보고보다 빠른 시점이다. 그러나 수술 후 V 억제인자의 발생 과정에는 병행되는 수혈 또는 항생제 투여 등 다양한 면역 반응을 일으킬 수 있는 요인이 복합적으로 관여하는 것으로 생각하고 있다.²⁾ 또한 다른 증례에서, 항생제 치료와 함께 수술을 시행받은 고령의 환자에게서 수술 직후에 PT, aPTT 연장 소견이 발견되었으며 최종적으로 V 억제인자가 확진된 경우도 보고되어 있다.⁵⁾ 이같은 사실과 본 증례를 종합해 볼 때, V 억제인자의 발생과 검출 시기는 그 원인과 환자에 따라 차이가 큰 것으로 생각한다.

V 억제인자 진단은 PT와 aPTT가 동시에 연장을 보일 경우 의심해 볼 수 있다. 연장의 원인이 응고인자의 결핍인지 억제인자의 존재인지를 감별하기 위해 혼합검사를 시행한다. PT와 aPTT 혼합검사 결과가 계속 연장되면 억제인자 존재를 의심한다. 억제인자는 응고인자에 비특이적인 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant)와 응고인자에 특이적인 억제인자로 나눌 수 있는데, 특정 응고인자에 대한 억제인자가 존재할 때는 해당 응고인자의 활성도만이 감소하지만, 루푸스항응고인자의 경우는 여러 응고인자가 동시에 감소하는 특징이 있으며, 인지될 첨가 후 응고시간이 교정된다. 혼합검사에서 억제인자가 의심되면, V인자의 활성도를 측정한다. Bethesda assay로 V 억제인자 강도를 정량 측정하여 임상양상과 치료경과 추적에 사용한다. V 억제인자 존재 시 트롬빈 시간은 대개 정상이나, 소 유래 트롬빈 제제 사용에 의해 항체가 생성되었을 경우 트롬빈 시간이 연장될 수 있다.¹⁰⁾ 본 증례는 PT와 aPTT가 동시에 연장되었고 혼합검사에서 교정되지 않았으며, 공통계 응고인자 중에서 V인자 활성도만 심하게 감소한 소견으로 V 억제인자 존재를 확인하였다.

V 억제인자 치료는 출혈의 중증도에 따라 시행한다. V인자 단독제제가 없기 때문에 출혈증상이 있으면 신선동결혈장 또는 활성화된 프로트롬빈복합체(activated prothrombin complex concentrate) 등의 우회(bypassing) 약물을 사용할 수 있다. 또한 생성된 억제인자를 제거하기 위해 혈장교환술을 실시할 수 있으며, 고용량 정맥 면역글로불린, 스테로이드, cyclophosphamide 등의 면역억제요법으로 항체 생성을 저해시킬 수 있다.^{11,12)} 정맥 면역글로불린의 경우 사용한 환자의 약 87%에서 호전을 보였고, 스테로이드 제제의 경우 74%에서 호전을 보였다는 보고가 있다.³⁾ V 억제인자는 대부분 발생 후 10주 이내에 소멸하는 것으로 알려져 있

어,¹⁾ 무증상의 경우 치료는 필요치 않다. 본 증례의 경우 정맥면역글로불린과 스테로이드를 투여하였으나 V 억제인자 강도가 오히려 증가하는 양상을 보였으며, 환자는 출혈의 합병증으로 사망하였다.

본 증례에서는 수술 후 출혈 양상이 뚜렷하였으며, PT와 aPTT가 동시에 연장되었고 혼합검사에서 교정되지 않았으며, 공통계 응고인자 중에서 V인자 활성도만 심하게 감소한 소견이 관찰되어 V 억제인자로 확인되었다. 본 증례에서 PT와 aPTT의 연장소견이 수술로 인한 DIC와 임상적으로 감별하기 어려웠으나, DIC 선별검사들로 DIC를 배제할 수 있었다. V 억제인자가 수술 후 발생할 경우 임상 소견이 수술로 인한 DIC와 구분이 어려운 경우가 많으므로 주의를 요한다. 저자들은 수술 후 발생한 V 억제인자 증례를 보고함으로써 이에 대한 지속적인 관심을 기대한다.

요 약

후천적으로 발생하는 V인자에 대한 억제인자(coagulation factor V inhibitor, V 억제인자)는 드문 출혈성 질환으로, 심각한 이환 양상과 사망을 초래할 수 있다. 저자들은 73세 남자 환자에서 췌장두부암 수술 후에 발생한 V 억제인자 1예를 한국에서 처음으로 경험하여 보고하고자 한다. 수술 후 2일째, 복강 내 출혈과 함께 프로트롬빈시간과 활성 부분 트롬보플라스틴 시간이 모두 연장되었으며, 이 연장 소견은 혼합검사에 의해 교정되지 않았고, V인자의 활성도는 2%였다. V인자의 강도는 추적기간 동안 3.5 Bethesda unit에서 8.4 Bethesda unit으로 증가하였다. 스테로이드와 정맥면역글로불린 투여에도 불구하고 환자는 사망하였다. 출혈성 질환의 과거력이 없으며 수술 후 PT, aPTT 연장소견과 출혈 경향이 함께 나타날 때, 응고인자에 대한 억제인자 존재 가능성에 대해 고려해 보는 것이 바람직하다.

참 고 문 헌

- 1) Ewenstein BM. Nonhemophilic inhibitors of coagulation. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, eds. Consultative hemostasis and thrombosis. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007:89-90.
- 2) Knöbl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors. Baillieres Clin Haematol 1998;11:305-18.
- 3) Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin

- exposure. *Transfusion* 2002;42:18-26.
- 4) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- 5) Favaloro EJ, Posen J, Ramakrishna R, et al. Factor V inhibitors: rare or not so uncommon? A multi-laboratory investigation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:637-47.
- 6) Godart B, Boinot C, Remblier C, Hajjar A, Beauchant M. Acquired factor V inhibitor associated with valproic acid use in a cirrhotic patients. *Gut* 2006;55:134-5.
- 7) Savage WJ, Kickler TS, Takemoto CM. Acquired coagulation factor inhibitors in children after topical bovine thrombin exposure. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1025-9.
- 8) Ortel TL, Quinn-Allen MA, Charles LA, Devore-Carter D, Kane WH. Characterization of an acquired inhibitor to coagulation factor V. Antibody binding to the second C-type domain of factor V inhibits the binding of factor V to phosphatidylserine and neutralizes procoagulant activity. *J Clin Invest* 1992;90:2340-7.
- 9) Wiwanitkit V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor: a summary of 33 cases. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:485-8.
- 10) Zumberg MS, Waples JM, Kao KJ, Lottenberg R. Management of a patient with a mechanical aortic valve and antibodies to both thrombin and factor V after repeat exposure to fibrin sealant. *Am J Hematol* 2000;64:59-63.
- 11) de Raucourt E, Barbier C, Sinda P, Dib M, Peltier JY, Ternisien C. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors. *Am J Hematol* 2003;74:187-90.
- 12) Bayani N, Rugina M, Haddad-Vergnes L, Lelong F. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors. *Am J Hematol* 2002;71:33-6.