

간이식 후 위장관 병변으로 발현된 혈전성 미세혈관병증

김은란, 김경미¹

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

Intestinal Thrombotic Microangiopathy after Liver Transplantation

Eun Ran Kim and Kyoung Mee Kim¹

Departments of Medicine and Pathology¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

증례: 60세 남자환자가 내원 6개월 전 비강의 미만성거대B세포림프종을 진단받고 6차례에 걸쳐 항암화학치료를 받은 후 완치판정을 받았다. 이후 경과관찰 중 상황버섯을 달인 물을 복용한 후 1주일 전부터 발생한 황달과 설사를 주소로 내원하였다. 당시 환자의 의식은 명료하였으며 급성병색을 보였다. 신체검진에서 중등도의 공막 황달 소견을 보였으나, 간이나 비장은 촉지되지 않았고, 복부에 압통이나 반발통은 없었다. 내원 당시 말초혈액검사는 백혈구 2,950/mm³, 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 109,000/ mm³였고, 혈액응고검사에서 프로트롬빈시간 27.1초(32%)였으며, 생화학검사에서는 총 빌리

루빈 26.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 17.5 mg/dL, 알부민 3.2 g/dL, AST 2,443 IU/L, ALT 3,158 IU/L, ALP 152 IU/L, GTT 163 IU/L로 상승소견을 보였다. 바이러스 표지자 및 항체검사에서 HBs Ag 양성, anti-HBs 음성, Ig G anti-HBc 양성, HBe Ag 음성, anti-HBe 양성이었으며, HBV DNA는 정량검사에서 35,167 IU/mL이었다. 내원 2일 후 양손의 퍼덕이기 진전이 관찰되었고, 5일 후 의식이 저하되며 grade 3의 간성뇌병증이 발생하여 B형 간염 바이러스에 의한 급성 전격성 간염 진단 하에 환자는 간이식 수술을 받았다. 이후 myco-phenolate와 tacrolimus를 투약받기 시작하였고 혈청검사에

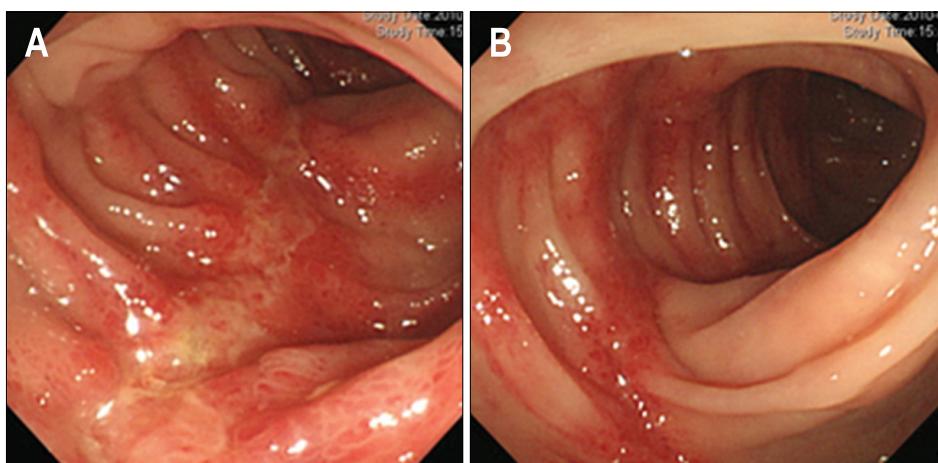


Fig. 1. Colonoscopic findings in the descending colon (A) and sigmoid colon (B) showed longitudinal ulcerations and erythematous mucosal changes which mimicked ischemic colitis.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김경미, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 병리학교실

Correspondence to: Kyoung Mee Kim, Department of Pathology, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea.
Tel: +82-2-3410-2800, Fax: +82-2-3410-0025, E-mail: kkmkys@skku.edu

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 cytomegalovirus antigenemia 양성소견이 관찰되어 ganciclovir를 추가로 투약하면서 음전되는 것을 확인하였으며 혈액검사소견과 전신증상도 호전을 보였다.

수술 한 달 째 환자는 복부 통증을 동반한 하루 10회 이상의 설사를 시작하여 대변검사 및 대장내시경검사를 시행하였다. 대변검사에서 병원성 세균은 배양되지 않았으며 *Clostridium difficile* 독소도 검출되지 않았다. 대장내시경검사에서 내림창자와 구불창자에 국한되어 주변부 부종과 발적을 동반한 여러 개의 세로궤양이 관찰되었는데, 이들 궤양의 사이 점막은 비교적 정상점막 소견을 보였다(Fig. 1). 궤양부위에서 시행한 조직검사에서 미세혈관 내에 다수의 혈소판 혈전이 관찰되었으며 모세혈관과 소동맥벽의 비후, 내피세포의 부종과 기저막으로부터의 탈락과 내피세포하 유리질 침착 소견과 함께 점막의 혀혈성 변화 소견을 보였다(Fig. 2). 거대세포바이러스에 대한 면역염색 결과는 음성이었다. 진단은?

진단: 위장관 병변으로 발현된 혈전성 미세혈관병증

혈전성 미세혈관병증은 미세혈관의 내막 손상에 의해 미세혈전이 형성됨으로써 조직의 혀혈성 손상을 나타내는 임상증후군이다. 위험인자로는 세균이나 바이러스에 의한 감염, 면역억제제인 cyclosporine, 항암제인 mitomycin C, 경구피임제 등의 약제, 임신, 악성종양, 전신성 홍반성 낭창이나 경피증 등의 전신성 질환 등이 있으며 이 외에도 최근 많이 시행되고 있는 조혈모세포 이식을 비롯한 고형장기의 이식에 속발할 수 있다.¹⁻³

이식 후 발생하는 혈전성 미세혈관병증의 빈도는 조혈모세포 이식을 받은 환자의 약 5-23%, 신장이식을 받은 환자의 약 0.8-14%로 다양하게 보고되고 있으며, 다른 고형장기 이식을 받은 환자에서도 드물게 보고되고 있다.^{4,5} 이식 후 혈전성 미세혈관병증의 위험인자로는 급성 이식편대숙주질환, 면역억제제, 전신 방사선 조사와 거대세포바이러스 감염 등이 있

으며 이식 후 혈전성 미세혈관병증의 발생까지의 기간은 다양한 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁸ 임상양상 역시 무증상부터 신기능과 신경학적 이상을 포함한 여러 장기의 기능부전을 초래할 만큼 치명적인 경우로 다양하게 보고되고 있다.⁹

위장관의 혈전성 미세혈관병증의 임상 증상은 설사, 복통 및 위장관 출혈 등으로 위장관 이식편대숙주질환이나 거대세포바이러스 등에 의한 장염과 유사하여 임상증상만으로 감별하기 어려우나 난치성 설사를 호소하는 경우 의심해 볼 수 있으며 대장내시경검사를 통한 조직검사소견이 감별에 도움이 될 수 있다.^{10,11}

이식 후 발생한 위장관 혈전성 미세혈관병증의 대장내시경검사 소견은 여러 증례보고를 참고로 할 때 주로 점막부종, 발적, 미란과 궤양 등으로 혀혈성 대장염의 대장내시경검사소견과 유사하였으나,^{2,9,11} 이는 급성 이식편대숙주질환에서도 나타날 수 있는 소견으로 명확하게 이들 질환을 감별하는 데는 어려움이 있다. 그러나, 위장관 혈전성 미세혈관병증의 경우 조직검사에서 미세혈관 내에 혈소판 혈전이 관찰되며 모세혈관과 소동맥벽의 비후, 내피세포의 부종과 기저막으로부터의 탈락과 내피세포하 유리질 침착 소견과 함께 점막의 혀혈성 변화 소견을 보여 급성 이식편대숙주질환으로부터 감별에 도움이 된다.^{11,12}

이식 후 속발한 미세혈관병증의 치료는 다양하게 제기되고 있는데 면역억제제의 용량을 감량시킴으로써 혈전성 미세혈관병증이 호전된 증례도 있고, 급성 이식편대숙주병에 속발한 경우는 오히려 적극적인 면역억제제의 투여를 통해 이식편대숙주병을 치료하여 혈전성 미세혈관병증이 호전되는 것을 확인하였으며, 일부는 특별한 치료 없이 호전을 보여, 아직 이식 후 속발한 위장관 혈전성 미세혈관병증의 치료는 확립된 것이 없다.^{2,5,11}

이번 증례는 간 이식을 받은 환자에서 속발한 위장관 혈전성 미세혈관병증으로, 간이식 후 갑작스런 복통과 함께 설사

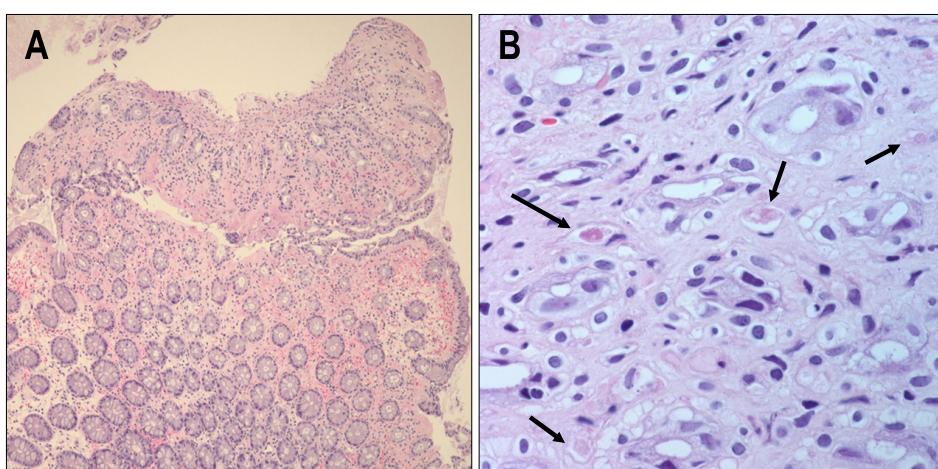


Fig. 2. Pathologic findings of colon biopsy. (A) It showed denuded mucosa with mucosal congestion and hemorrhage (H&E, $\times 100$) (B) with micro-thrombi (arrows) in capillaries with swollen and detached endothelial cells (H&E, $\times 400$).

가 발생하여 시행한 대장내시경검사에서 내림창자와 구불창자에 국한되어 궤양 등이 동반된 허혈성 장염의 소견이 관찰되었으며 거대세포바이러스 등 감염의 증거가 없었고, 조직검사에서 혈전성 미세혈관병증에 합당한 소견을 보여 확진된 증례이다. 이후 면역억제제의 감량 없이 보존적 치료를 시행하였고, 2주 후 경과관찰을 위해 시행한 대장내시경검사에서 이전에 관찰되던 궤양 등의 소견은 관찰되지 않았다.

REFERENCES

- Jung YS, Kim HY, Yook DS, Chun BK, Hwang IY, Rim H. 3 cases of thrombotic microangiopathy induced by low dose mitomycin-c. *Korean J Nephrol* 2003;22:135-141.
- Rizza V, Coletti G, Mazzotta C, et al. A rare case of colic thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1362-1364.
- Dong LJ, Xie DH, Lu DP, et al. HSC transplantation-associated intestinal thrombotic microangiopathy: clinical pathological features, diagnosis criteria and treatment. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2006;14:327-331.
- Dierickx D, Monbaliu D, De Rycke A, et al. Thrombotic microangiopathy following intestinal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2010;42:79-81.
- Narimatsu H, Kami M, Hara S, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:517-523.
- Fujino M, Kim Y, Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:367-372.
- Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, et al. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:844-850.
- Takatsuka H, Wakae T, Mori A, et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:475-479.
- Yamamoto S, Nakase H, Chiba T, Yamashita K, Ito M. Clinical challenges and images in GI. Image 4. Transplant-associated thrombotic microangiopathy of the colon accompanied by graft-versus-host disease. *Gastroenterology* 2009;136:2067, 2418.
- Kim GM, Cheung DY, Kim JI. Gastrointestinal complication in transplant patients. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;41: 65-71.
- Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1143-1150.
- Komeno Y, Ogawa S, Ishida T, et al. Ischemic colitis as a manifestation of thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Intern Med* 2003;42:1228-1232.