

간문맥혈전증을 동반한 특발성 문맥고혈압 환자에서 Protein C, Protein S 결핍 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

황세나¹ · 김도영¹ · 김민주² · 전영은¹ · 이현정¹ · 박영년²
박준용¹ · 안상훈¹ · 한광협¹ · 전재윤¹

Abstract

Deficiencies in proteins C and S in a patient with idiopathic portal hypertension accompanied by portal vein thrombosis

Sena Hwang, M.D.¹, Do Young Kim, M.D.¹, Minju Kim, M.D.², Young Eun Chon, M.D.¹,
Hyun Jung Lee, M.D.¹, Young-Nyun Park, M.D.², Jun Yong Park, M.D.¹,
Sang Hoon Ahn, M.D.¹, Kwang-Hyub Han, M.D.¹, Chae Yoon Chon, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹ and Pathology², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Portal vein thrombosis (PVT) is an uncommon cause of presinusoidal portal hypertension. Among various hepatoportal disorders, noncirrhotic portal hypertension conditions such as idiopathic portal hypertension (IPH) are considered to have a close relation with PVT. PVT is known to have several predisposing conditions, including infection, malignancies, and coagulation disorders. There is growing interest and recognition that deficiencies in proteins C and S are associated with a hypercoagulable state. These deficiencies are regarded as key factors of systemic hypercoagulability and recurrent venous thromboembolism. We report the case of a 19-year-old male diagnosed as IPH with PVT and combined deficiencies in proteins C and S. (**Korean J Hepatol 2010;16:176-181**)

서 론

간문맥의 혈전증은 비경변성 문맥압항진증(non-cirrhotic hypertension)의 원인 중 하나로 급성 또는 만성으로 나타날 수 있다. 급성 문맥혈전증은 대부분 증상이 없으며 만성인 경우 대부분 비장기능항진증으로 인한 예상치 못한 정맥류 출혈이나

범혈구감소증의 소견으로 진단되기도 한다. 문맥혈전증은 특발성 문맥압항진증의 발병과 밀접하게 관련되어 있으며,¹⁻³ 특발성 문맥압항진증이 진행하면서 문맥혈전증이 동반되기도 하는데 이럴 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 간기능의 이상, 난치성 복수 및 비장항진증이 현저하여 나쁜 예후를 보인다.⁴

Key words: Portal hypertension; Thrombosis; Protein C deficiency; Protein S deficiency

◇ Received June 24, 2009; revised January 7, 2010; accepted January 30, 2010

◇ Abbreviations: PVT, portal vein thrombosis; IPH, idiopathic portal hypertension

◇ Corresponding author: Do Young Kim, E-mail: dyk1025@yuhs.ac; Phone: 02) 2228-1992; Fax: 02) 393-6884

주소: 서울시 서대문구 신촌동 성산로 250 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우)120 - 752

문맥혈전증 형성의 요인 및 과정에 대해서는 아직 자세하게 밝혀진 바는 없으나 최근 연구에서는 혈액응고질환 등의 전신적 원인과 관련이 있다고 보고되고 있다.⁵⁻⁸ 문맥혈전을 동반할 수 있는 혈액응고질환으로는 protein C 결핍, protein S 결핍, antithrombin 결핍, 항인지질증후군, factor V leiden mutation, prothrombin 20210A mutation, 그리고 골수증식질환 등이 있다.⁹⁻¹² 특히 protein C와 protein S는 혈액응고체계를 억제하는 요인으로 활성 protein C는 protein S(cofactor)와 동반하여 factor V, VIII의 활성을 방해한다. 따라서 이러한 항응고인자의 부족은 전신적인 과응고 상태를 유발하여 정맥혈전증을 일으키게 된다. 현재까지 문맥혈전증을 동반한 특발성 문맥압항진증 환자에서 항응고인자와의 관련성에 대하여 국내에서는 아직 사례보고가 없다. 이에 저자들은 문맥혈전증을 동반한 특발성 문맥압항진증으로 인해 반복적인 위, 식도정맥류 출혈로 비장절제술을 시행한 19세 남자 환자에서 protein C, protein S 결핍을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

사 례

19세 남자가 내원 3일 전 갑자기 발생한 복부통증을 주소로 근처 병원 방문하여 시행한 복부전산화단층촬영에서 비장비대 및 간문맥의 부분혈전소견이 관찰되어 정밀 검사를 위해 본원에 입원하

였다. 과거력, 가족력 및 사회력은 특이 사항이 없었고, 내원 당시 혈압은 130/65 mmHg, 맥박은 85 회/분 체온은 36°C, 호흡은 20회/분이었다. 의식은 명료하였고 공막황달은 없었으며 결막이 창백하였다. 흉부청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으나 우상복부에서 간이 2횡지 촉진되었고 좌상복부에서 비장이 5횡지 촉진되었다. 장음은 항진되어 있지 않았으며 신장은 촉진되지 않았다. 사지에 함요부종은 관찰되지 않았다.

내원 당시 시행한 말초혈액검사서 백혈구 1,290/mm³(호중구 61.2%), 혈색소 11.0 g/dL, 적혈구용적률 33.1%, 평균 적혈구용적 81 fL(정상 80~98 fL), 평균 적혈구혈색소량 27 pg(정상 27~33 pg), 혈소판 40,000/mm³였다. 혈청 철은 40 µg/dL(정상 58~180 µg/dL), 혈청 총 철결합능은 355 µg/dL(정상 275~438 µg/dL), 혈청 페리틴은 44.0 ng/mL(정상 27~300 ng/mL)였다. 혈청생화학검사서 총단백 7.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 아스파르테이트아미노전이효소 25 IU/L, 알라니아미노전이효소 24 IU/L, 알칼리인산분해효소 109 IU/L, 감마-글루타밀트랜스펩티다제 55 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 젖산탈수소효소 223 IU/L, 콜레스테롤 104 mg/dL이었으며, 혈액요소질소 10.5 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL였다. 혈청 전해질검사서 Na⁺ 142 mmol/L, K⁺ 4.2 mmol/L, Cl⁻ 102 mmol/L였으며, 암모니아 54 µg/dL였다. 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 73%

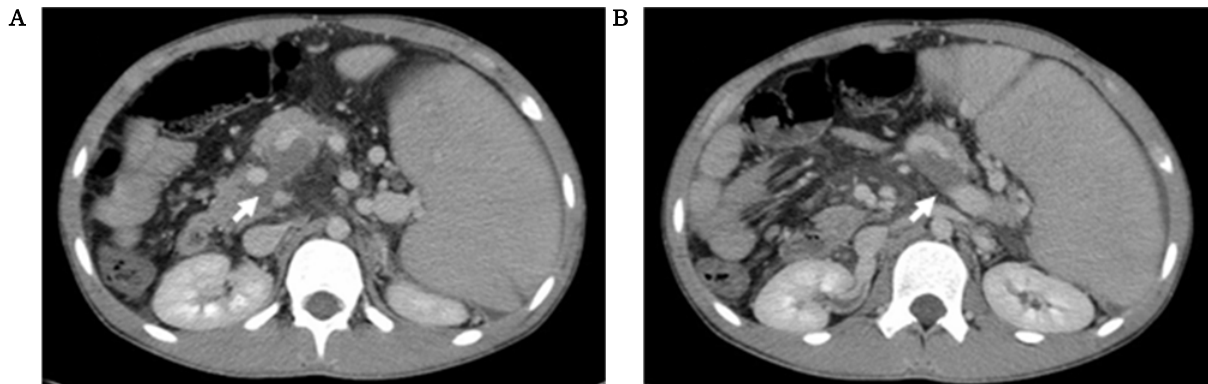


Figure 1. Liver CT scans show partial thrombosis (arrow) in the portal vein (A) and splenic vein (B) with massive splenomegaly. Dilatation of the splenic hilar vessel is evident.

(정상 84~100%), 활성화부분트롬보플라스틴시간 38.4초(정상 26~36초), 트롬빈시간 13.9초(정상 16~21초), D-dimer 양성이었다. 간염바이러스표지자검사에서 B형간염표면항원(HBsAg) 음성, B형간염핵심항원에 대한 항체 음성, HBsAg에 대한 항체 양성, C형간염바이러스에 대한 항체 음성이었다. 면역혈청검사에서 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant) 음성, protein-C 51%(정상 70~130%), protein-S 37%(정상 70~130%), antithrombin III 87%(정상 80~120%), 이외 항핵항체, 항DNA항체, 핵주위항중성구세포질항체(p-ANCA), 세포질항중성구세포질항체(c-ANCA), 항미토콘드리아항체, 항평활근항체, 항카디오리핀항체 IgG 및 IgM 모두 음성이었고, C3 84 mg/dL(정상 90~180 mg/dL),

C4 19.3 mg/dL(정상 10~40 mg/dL)였다.

내원 당시 시행한 복부전산화단층촬영검사에서 문맥 및 비장정맥의 부분혈전증과 비장비대 소견을 보였고 간경변증이나 간중양의 소견은 없었다(그림 1A, 1B). 간정맥조영술에서 측정된 간정맥압력차는 12 mmHg이었다. 상부소화관내시경검사에서 중등도 이상의 위 및 식도정맥류 소견이 관찰되었다(그림 2A, 2B). 입원 후 시행한 골수검사에서 특이 소견은 없었다. 손목정맥을 통한 간조직검사(transjugular liver biopsy)를 시행하였으며, 그 결과 간경변증의 조직 소견은 보이지 않았으며 문맥의 경미한 확장 소견을 보였다(그림 3A). 이후 비장절제술을 시행하였는데, 수술 당시 시행한 간조직검사에서도 간경변의 소견은 보이지 않았으며,

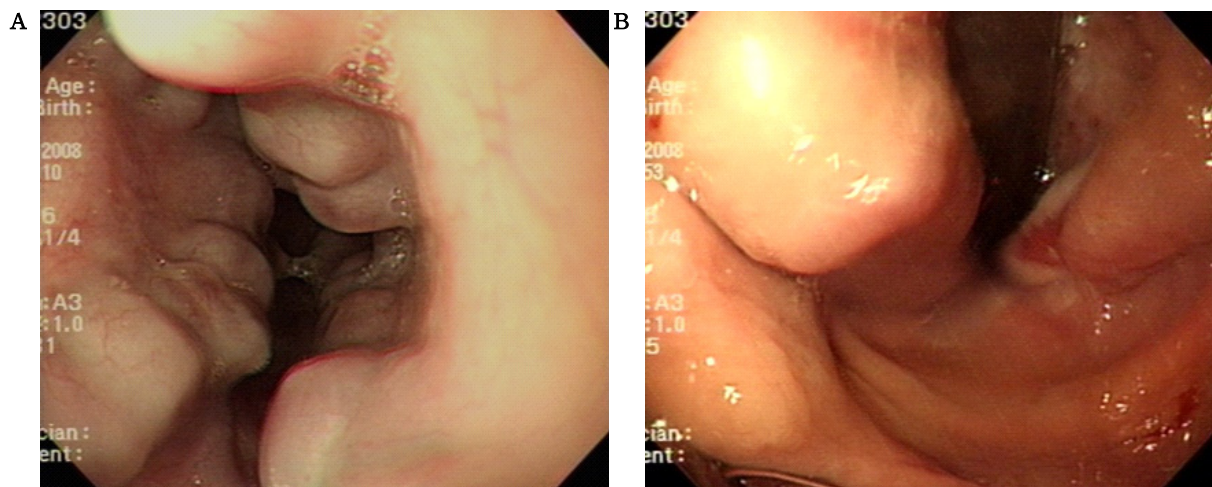


Figure 2. Esophagogastroduodenoscopy shows varices on the esophagus (A), cardia, and fundus (B).

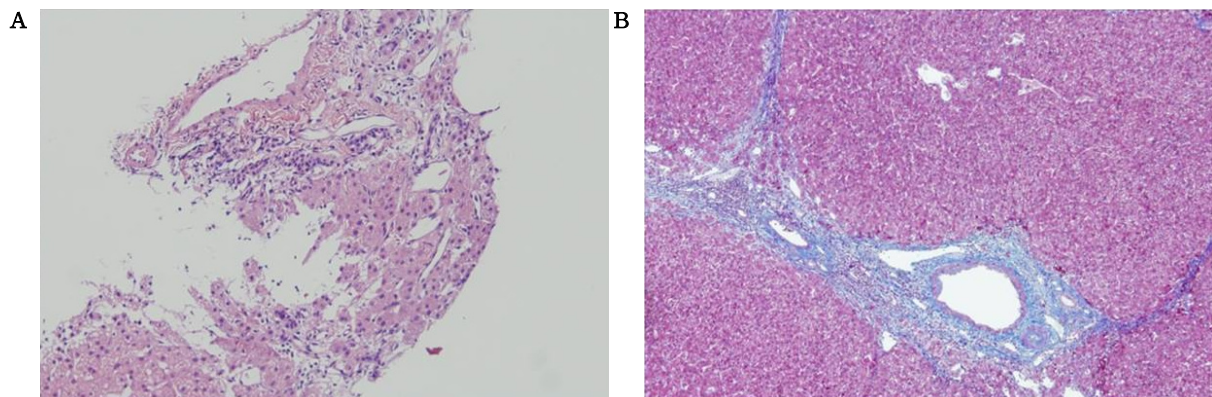


Figure 3. Transjugular liver biopsy specimen shows mild portal fibrosis and slight dilatation of the portal vein (A) ($\times 100$, H-E). Liver wedge biopsy specimen shows incomplete septal fibrosis and dilated portal veins related to noncirrhotic portal hypertension (B) ($\times 40$, trichrome stain).

불완전한 중격섬유화(septal fibrosis) 소견과 문맥 확장 소견을 보였다(그림 3B).

위의 소견을 종합하여 기저 질환으로 특발성 문맥압항진증이 존재하고 이에 문맥혈전증이 동반된 것으로 진단하였으며, 또한 protein C와 protein S가 감소하는 혈액응고질환의 존재를 의심할 수 있었다. 입원 후 두 차례의 흑색변이 있었으며, 추적 내시경검사에서 식도정맥류에서의 출혈 흔적이 관찰되어 식도정맥류결찰술을 시행하였다. 이후 환자는 반복적인 식도 및 위정맥류 출혈을 보이고, 범혈구감소증과 난치성 복수가 지속되어 비장절제술을 받았으며, 수술 중 간조직생검을 시행하였다. 수술 후 합병증은 없었으며 수술 후 시행한 혈액검사에서 백혈구 $9,280/\text{mm}^3$, 혈색소 8.2 g/dL , 적혈구용적률 27.6%, 혈소판 $439,000/\text{mm}^3$ 로 호전 소견을 보였다. 그러나 항응고인자는 protein-C 61% (정상 70~130%), protein-S 49%(정상 70~130%)로 여전히 감소되어 있었다. 수술 후 추적관찰한 복부전산화단층촬영에서는 문맥 및 비장정맥의 혈전증이 진행된 소견을 보였으나(그림 4A, 4B), 위, 식도정맥류의 악화가 동반되어 항응고요법을 시행하지 못하였다.

고 찰

문맥혈전증은 문맥압항진증의 드문 원인으로 그 병리기전이 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 문맥혈

전증의 원인은 감염, 수술 후의 합병증, 복부 손상, 혈액응고질환, 선천 질환, 간종양에 의한 문맥 압박 등의 다양한 원인에 의하여 나타날 수 있으며, 국소적 유발요인에 의한 경우가 아니라면 혈액응고질환 등의 전신적 원인을 의심해야 한다.

문맥압항진증의 가장 흔한 원인은 간경변증이지만 이를 동반하지 않은 경우 비경변성 문맥압항진증이라고 하며 대표적인 것이 특발성 문맥압항진증이다.^{13,14} 특발성 문맥압항진증은 간경변을 동반하지 않은, 정상 혹은 거의 정상 간기능을 유지하고 있는 환자에서 특별한 원인이 없이 문맥압항진으로 인한 증상을 동반하며, 가장 흔한 임상 양상은 정맥류 출혈과 비장비대로 인한 범혈구감소증이다.¹⁵ 특발성 문맥압항진증이 진행하면서 일반적인 간경변증에 비해 더 흔히 문맥혈전을 동반한다는 보고가 있으나 아직 이에 대한 연구는 미흡한 실정이다.⁴

본 사례의 경우 내시경검사에서 위, 식도정맥류가 존재하고, 영상검사에서 심한 비장비대를 보이며, 혈액검사에서는 범혈구감소증이 관찰되는 등 명백한 문맥압항진증의 소견을 보이면서도 수술 시 시행한 간조직생검에서 간경변의 소견이 없고, 혈청검사 및 과거력에서 바이러스간염, 약물성 간염, 알코올성 간질환 등 다른 간질환의 존재를 배제할 수 있었으므로 특발성 문맥압항진증으로 진단하였다. 그리고 동반된 문맥의 부분혈전은 임상 소견, 영상 소견, 간조직 소견으로 미루어 종양에 의한 문맥의 압박이나 간경변 등의 국소적 원인에

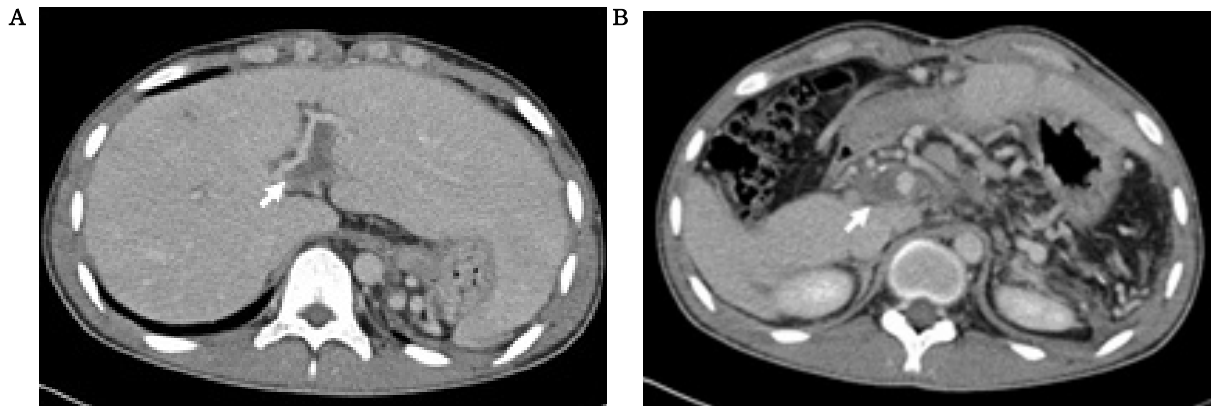


Figure 4. The extent of venous thrombosis (arrow) increased after splenectomy at the portal confluence, splenic vein, and proximal superior mesenteric vein (A, B).

의해 이차적으로 유발된 것이 아님을 알 수 있었다.

혈전성 경향을 초래하는 질환으로는 항인지질증후군, protein C 결핍, protein S 결핍, antithrombin III 결핍 등이 있는데, 본 예의 경우 면역학적 검사 및 이학적 소견상 항인지질증후군의 원인이 되는 여러 자가면역질환들은 배제할 수 있었고, 다만 혈청 protein C와 protein S 농도만이 뚜렷한 저하를 보여 혈액응고 경향의 원인으로 이 항응고인자들의 결핍을 생각할 수 있었다.

문맥혈전증이 있는 경우 2차적으로 protein C, S 그리고 antithrombin과 같은 항응고인자의 결핍이 동반될 수 있다는 보고가 있다.¹⁶ 이 보고에 의하면 조직검사서 정상 간조직 소견을 보인 문맥혈전증 환자 21명 중 18명(62%)에서 항응고인자들 중 한 가지 이상의 결핍이 동반되어 있었다. 문맥혈전증으로 인해 간혈류가 줄어들고 portosystemic shunting으로 인해 이러한 항응고인자의 합성이 저해될 수 있다고 설명하면서 이러한 환자에서 splenorenal shunting 수술 후 항응고인자의 결핍이 일부 호전되었음을 보여주고 있다. 그러나 본 사례의 경우, 수술 후에도 항응고인자의 결핍이 호전되지 않았다. 따라서, 이 환자에서 항응고인자의 결핍은 문맥혈전증으로 인한 이차적인 결과보다는 과응고 상태를 유발한 원인일 가능성이 더 높다.

Protein C는 vitamin K dependent plasma protein으로 prothrombin과 factor Xdhk 같은 다른 혈액응고인자들과 비슷한 구조를 가지고 있다. Protein C는 모세혈관의 내피세포 표면에서 thrombin-thrombomodulin complex에 의해 활성화되어 protein S(cofactor)와 함께 특히 factor V, VIII를 불활성화시킴으로써 혈전의 형성을 막는다. 따라서 이러한 protein C, protein S의 결핍은 전신 혈액응고 경향의 항진 및 반복적인 정맥 내 혈전 및 색전증과 밀접하게 관련되어 있다.¹⁷

이러한 항응고인자의 결핍과 관련된 유전적 돌연변이에 대해 명확히 알려져 있지는 않지만 수많은 single point mutation과 관련되어 있을 것으로 추정된다. proteins C, protein S 그리고 antithrombin 유전자의 수십, 수백 개의 부분적 돌연변이로 인하여

유전자의 기능이 일부 또는 완전히 상실된다. 또한 이러한 돌연변이는 각각의 유전적 사건으로 발생하기 때문에 특정 가계나 지역에서 나타나게 된다. 따라서 이러한 돌연변이를 찾아내기 위해서는 수많은 exon을 포함하는 유전자 전체의 염기서열을 밝히는 DNA검사가 필요하다. 그러나 이렇게 특정 돌연변이 부분을 찾아내는 것이 유전적 혈액과응고질환의 치료에 직접적인 이득이 없기 때문에 일반적으로 유전자검사가 추천되지는 않는다.¹⁸ 이 사례에서는 이러한 유전자 돌연변이 여부를 검사하지 못한 것이 제한점이다.

문맥혈전증의 치료는 아직 확실히 정립된 바가 없으나, 혈전증의 예방과 이미 발생한 혈전의 진행방지를 목표로 한다. 혈전의 진행을 막기 위해서는 고용량의 항응고요법(INR 3.0 이상)이 필요하나 이러한 항응고요법의 경우 출혈에 대한 위험이 높기 때문에 치료는 환자의 출혈에 대한 위험도를 고려할 필요가 있다.

본 사례의 경우 내시경 소견상 식도 및 위의 정맥류 소견을 보이고 복부단층촬영상 비장종대 및 이로 인한 범혈구감소증을 동반하였다. 그리고 두 차례의 위, 식도정맥류 출혈로 인해 정맥류결찰술을 시행하였으며, 범혈구감소증 지속 및 난치성 복수의 진행 및 영양불량으로 비장절제술을 시행하였다. 이후 혈액학적 소견은 호전되었으나 위, 식도정맥류의 진행으로 항응고요법은 시행하지 못하였다. 또한 비장절제술 후 시행한 복부전산화단층촬영에서 문맥 및 비장정맥의 혈전증이 진행하는 소견을 보였는데 이에 대해 정확한 기전 설명은 어렵지만 비장절제술 후 문맥혈전증이 유발되었다는 여러 보고를 참고해 볼 수 있다.¹⁹ 비장절제술 후에 주 비장정맥의 잘린 끝에서 혈전이 형성될 수 있으며, 비장절제로 인해 혈소판 수가 증가하는 등 혈액응고 경향이 항진되면 생성된 혈전이 진행할 수도 있을 것이다.

본 사례는 복통 및 비장비대를 주소로 내원한 특발성 문맥압항진증 환자에서 문맥혈전증이 발견되어 그 원인을 조사하던 중 protein C, protein S의 결핍을 확인한 예로서, 문맥혈전증의 원인이 불

명확할 때는 이러한 항응고인자들의 결핍이 원인이 될 수 있음을 염두에 두어야 할 것이다.

요 약

간문맥의 혈전 소견을 동반한 특발성 문맥압항진증 환자에서 자가면역질환, 종양 등 다른 원인이 없이 protein C, protein S의 결핍을 보인 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 문맥압항진증, 혈전증, Protein C, Protein S

참고문헌

1. Eguchi A, Hashizume M, Kitano S, Tanoue K, Wada H, Sugimachi K. High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal hypertension. *Arch Surg* 1991;126:752-755.
2. Kage M, Arakawa M, Fukuda K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the extrahepatic portal vein in idiopathic portal hypertension. *Liver* 1990;10:209-216.
3. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002;22:59-72.
4. Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Kobayashi S, Yoshizumi H, Okugawa H, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int* 2005;25:978-983.
5. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:641-646.
6. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-280.
7. Janssen HL. Role of coagulation in the natural history and treatment of portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:595-596.
8. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32:865-871.
9. Egesel T, Buyukasik Y, Dundar SV, Gurgey A, Kirazli S, Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:66-71.
10. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, Buyukasik Y, Ozecebe OI, Sayinalp N, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:107-111.
11. Harmanci O, Ersoy O, Gurgey A, Buyukasik Y, Gedikoglu G, Balkanci F, et al. The etiologic distribution of thrombophilic factors in chronic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:521-527.
12. Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58.
13. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6-16.
14. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:627-651, x.
15. Bayan K, Tuzun Y, Yilmaz S, Canoruc N, Dursun M. Analysis of inherited thrombophilic mutations and natural anticoagulant deficiency in patients with idiopathic portal hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:57-62.
16. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000;46:534-539.
17. Kim MJ, Hur SH, Lee YS, Hyun DW, Han SW, Kim KS, et al. Intracardiac multichamber thrombi in a patient with combined protein C and protein S deficiencies. *Int J Cardiol* 2005;100:505-506.
18. Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:33-38.
19. Targarona EM. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: the size of the risk. *Surg Innov* 2008;15:266-270.