

궤양성 대장염에 동반된 Budd-Chiari 증후군 및 상장간막정맥 혈전증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

박소영 · 김윤재 · 박인혜 · 문창모 · 최창환 · 이상길 · 김혜령* · 박영년* · 김태일 · 김원호

A Case of Budd-Chiari Syndrome and Superior Mesenteric Vein Thrombosis in Ulcerative Colitis

So Young Park, M.D., Yoon Jae Kim, M.D., In Hae Park, M.D., Chang Mo Moon, M.D., Chang Whan Choi, M.D., Sang Kil Lee, M.D., Haeryoung Kim, M.D.*, Young Nyun Park, M.D.*, Tae Il Kim, M.D., and Won Ho Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk for thromboembolic complications. Its prevalence rate ranges from 1% to 7% in clinical studies and reaches 39% in autopsy series. The cause of thrombotic complications in inflammatory bowel disease is generally considered to be associated with hypercoagulability. We experienced a case of ulcerative colitis associated with Budd-Chiari syndrome and superior mesenteric vein thrombosis. This rare complication of ulcerative colitis was successfully managed by conventional treatment for ulcerative colitis and anticoagulation therapy. (**Korean J Gastroenterol 2005;45:201-205**)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Thrombosis; Budd-Chiari syndrome

서 론

염증 장질환에서 혈전증은 사망률과 이환율의 중요한 원인이 되는 합병증 중 하나이다. 염증 장질환 환자들은 응고계의 모든 요소가 관여하여 유발되는 과응고 상태를 갖고 있으며, 이 과응고 상태는 염증 장질환의 병태 생리와도 관련이 있다. 크론병의 경우, 중성구에 의한 염증 반응이 미세혈관 혈전증과 관련이 있으며,¹ 역학 연구에서도 크론병은 잘 알려진 혈전 유발 인자인 흡연, 경구 피임제와 관련이 있다.² 궤양성 대장염에서의 혈전증도 fibrinogen 증가, anti-thrombin III 감소, factor VIII 증가, 혈소판 증가증 등 응고계 항진과 관련이 있다.³ 염증 장질환에서 거대혈관 혈전증이

동반되었을 때 가장 흔한 곳은 다리의 심부정맥 혈전증과 폐색전증이며, 그 외 드물게 뇌혈관, 상지, 망막, 장간막의 정맥에서도 나타날 수 있다.⁴ 간정맥 내 혈전증으로 정맥 혈류의 폐쇄가 생기는 질환은 Budd-Chiari 증후군으로,⁵ 저자는 궤양성 대장염에 동반된 상장간막정맥 혈전증 및 Budd-Chiari 증후군을 합병증 없이 치료한 경험을 하여서 보고한다.

증 례

27세 여자 환자가 2주 전부터 시작된 하복부 통증, 구토 및 혈변을 주소로 내원하였다. 환자는 같은 증상으로 1주

접수: 2004년 4월 23일, 승인: 2004년 12월 25일
연락처: 김태일, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세의료원 내과학교실
Tel: (02) 361-5486, Fax: (02) 393-6884
E-mail: taeilkim@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Tae Il Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Severance Hospital
Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-361-5486, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: taeilkim@yumc.yonsei.ac.kr

전에 개인 병원에 내원하여 급성 충수염을 진단받고 충수 절제술을 시행받았으며, 이후에도 증세의 호전이 없어 본원으로 전원되었다. 과거력에서 특이 소견은 없었고, 경구피임제 등은 복용하지 않았으며, 가족력에서도 특이 사항은 없었다. 문진에서 발열, 복통, 구토, 혈성 설사를 호소하였다. 신체검사서 혈압 105/71 mmHg, 맥박수 98회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.3°C였으며, 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였으며, 결막은 창백하였고, 공막에 황달은 없었다. 복부에 말초혈관 확장 소견은 없었으며, 하복부에 압통은 있었으나 반발통은 없었다. 간 및 비장은 촉진되지 않았고, 복부 팽만과 유동파가 관찰되었으며 하지 부종은 없었다. 신경검사는 정상이었다. 일반 혈액검사서 백혈구 7,770/mm³ (호중구 75.6%), 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 99,000/mm³,

적혈구 침강속도 2 mm/hr, CRP 2.83 mg/L이었다. 생화학검사에서 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, ALT 53 IU/L, AST 78 IU/L, 알칼리 포스파타제 107 IU/L이었다. 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간 15.3초(68%), aPTT 36.2초(정상: 28-45초), fibrinogen 451 mg/dL (정상: 200-400 mg/dL), protein C 44% (정상: 70-130%), protein S 65% (정상: 70-130%), antithrombin III 81% (정상: 80-120%)였다. 면역 검사서 anti-nuclear antibody 음성, perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody (p-ANCA) 양성, anti-phospholipid antibody 음성, anti-cardiolipin antibody 음성, lupus anticoagulant 음성, HBsAg 음성, anti-HBs 양성이었다. 내원하여 시행한 위내시경 검사서 위벽의 충혈 소견이나 식도 정맥류는 없었다. 대장내시경검사서 직장에서 맹장까지

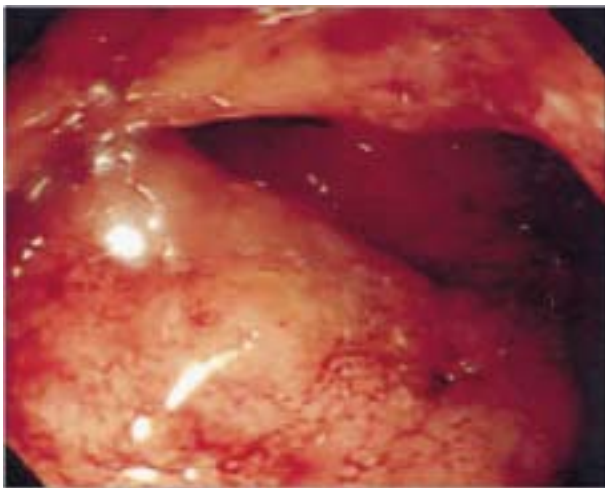


Fig. 1. Colonoscopy. Diffuse mucosal granularities and ulcerations with exudates involving entire colon and rectum are shown.

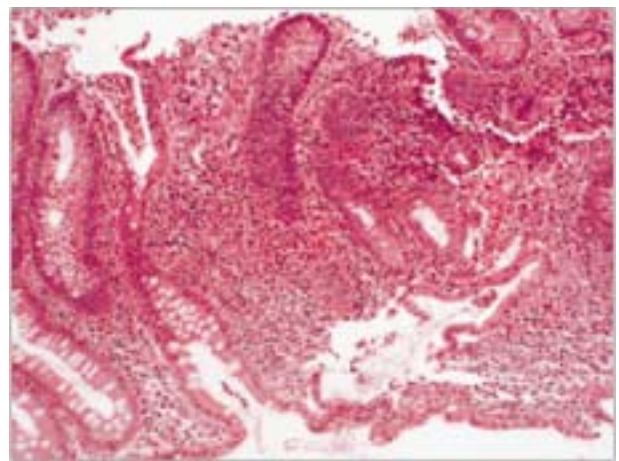


Fig. 2. Pathologic finding of the colon. Microscopic finding reveals minimally active chronic colitis with crypt regeneration, suggestive of ulcerative colitis (H&E stain, ×100).

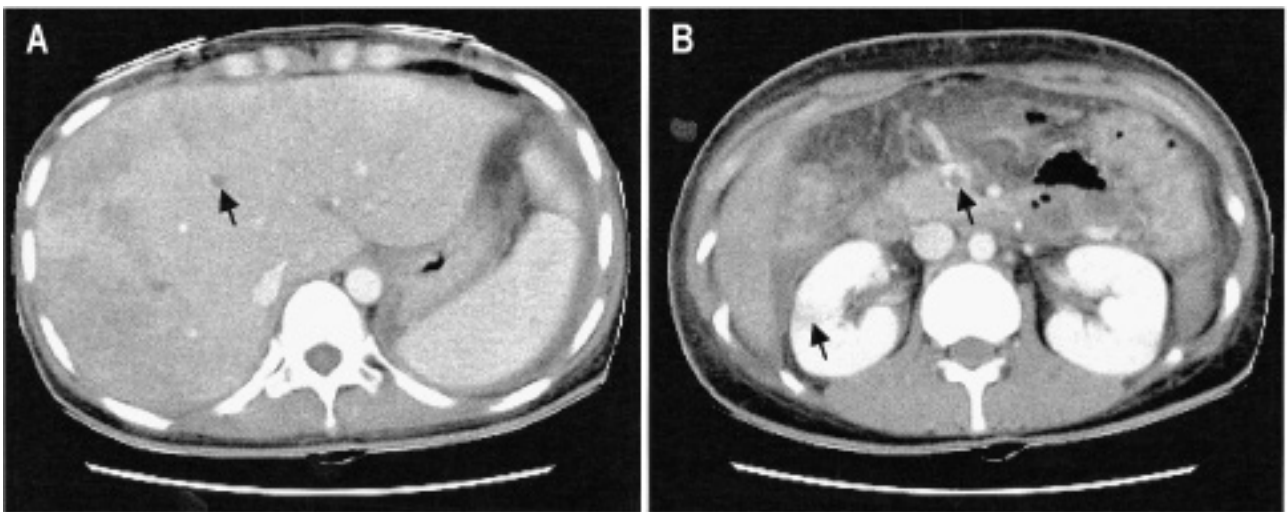


Fig. 3. Abdomino-pelvic CT. Abdomino-pelvic CT shows diffuse inflammatory or infiltrative process involving liver, spleen, ascending colon and right kidney with low attenuated filling defects due to the thrombi in right hepatic vein (A) and superior mesenteric vein (B).

부종, 궤양, 울혈, 삼출 염증을 동반한 궤양성 대장염 소견을 보였으며(Fig. 1), 조직검사에서 경미한 장샘염증 및 재생변화를 보여 궤양성 대장염의 가능성을 시사하였다(Fig. 2). 복부전산화 단층 촬영에서 복수가 관찰되었으며, 간, 비장, 상행결장에 전반적인 염증 침윤이 의심되었고, 우측 간정맥 및 상장간막정맥의 혈전과 우측 신장 경색을 시사하는 국소적인 썩기 모양의 저음영 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 우측 내정맥을 통한 간정맥 조영술을 시행한 결과 일부 간정맥에서 혈전에 의한 조영제의 충만 결손이 관찰되었으며(Fig. 4), 침윤 질환을 감별하기 위하여 시행한 경정맥(transjugular) 간 조직검사서 소포 3대의 울혈, 동모양혈관 확장

및 국소적인 간세포코드의 위축을 보여 정맥혈류 폐쇄를 시사하였다(Fig. 5). 이상의 결과로 궤양성 대장염에 동반된 Budd-Chiari 증후군 및 상장간막정맥 혈전증으로 진단해 sulfasalazine과 스테로이드를 투여하면서, 혈전증 치료를 위해 헤파린 투여를 시작하였다. 환자는 복부 통증, 혈성 설사 등 임상 증상이 호전되어 퇴원한 뒤, 스테로이드를 감량하면서 sulfasalazine과 경구 항응고제(와파린)를 복용하였다. 5주 후 외래에서 시행한 직장경검사와 복부전산화 단층 촬영에서 장관 내 염증 병변의 호전을 보였으며, 우측 신장의 저음영 소견 및 간정맥과 상장간막정맥 내 혈전은 더 이상 관찰되지 않아 스테로이드와 경구 항응고제 투여를 중지하고, sulfasalazine 투여만 유지하면서 외래에서 추적 관찰 중이다.

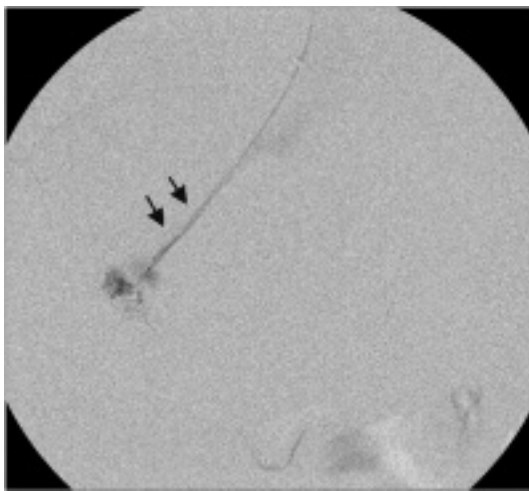


Fig. 4. Hepatic venography. Multiple filling defects due to thrombi in right hepatic vein are shown.

고찰

궤양성 대장염 및 크론병과 같은 만성 염증 장질환에서 병발하는 혈관계 합병증의 유병률은 1-8%이며, 부검 예에서는 39%에 달한다.³ 만성 염증 장질환 환자에서 혈전증의 발생은 1년에 1,000명당 13-64명으로, 염증 장질환이 없는 환자들에 비해서 더 젊은 나이에 혈전증이 발생한다.^{4,6}

혈전증은 염증 장질환의 활동성 여부에 따라 빈도가 다른데, 혈전증이 발생한 환자 중 64%는 활동성 질환에서 발병하였으나, 26%는 스테로이드나 sulfasalazine으로 염증이 잘 조절되는 환자에서, 10%는 관해기의 환자에서도 발생하였다.³ 혈전이 발생할 때 염증의 정도가 중요한 인자로 작용하나 활동성이 없더라도 임상적으로 이들 합병증의 가능성을 염두에 두어야 한다.

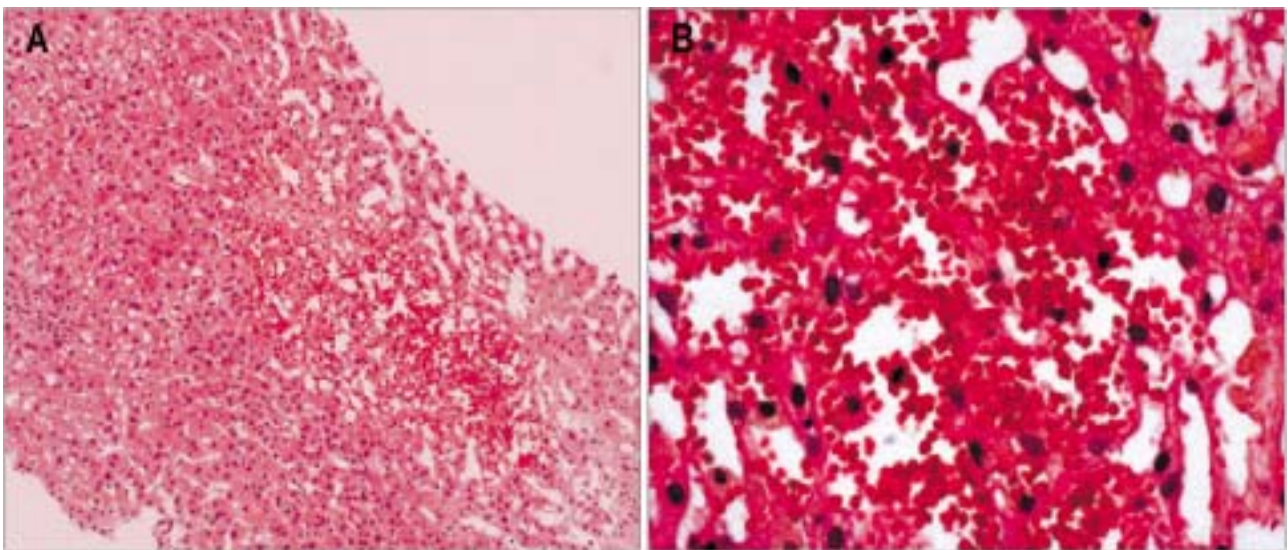


Fig. 5. Pathologic findings of the liver. Sinusoidal dilatation and congestion with atrophy of hepatocyte predominantly in zone 3 are noted, suggesting venous outflow obstruction (H&E stain, ×100 (A) and ×400 (B)).

혈전증에 대한 위험인자 중에 후천적인 것으로 수술, 외상, 임신, 산욕, lupus anticoagulant, 여성 호르몬, 악성질환 등이 있고, 유전적인 것에는 protein C, protein S 결핍, antithrombin, factor V leiden, prothrombin 20210A의 결핍, factor VIII의 증가, hyperhomocysteinemia 등이 있다.⁴ 백인에서 흔한 유전 형태인 factor V leiden 변이가 염증 장질환 환자에게 있을 경우, 변이가 없는 염증 장질환 환자에 비해 혈전증이 더 많이 발생하였으며, prothrombin 20210A 변이의 경우에는 혈장 내 prothrombin이 증가하였으나, 혈전증 발생은 변이가 없는 염증 장질환 환자와 비교할 때 큰 차이가 없었다.⁷ Hyperhomocysteinemia는 유전 요소, 약제(salazopyrine, methotrexate, 코르티코스테로이드 등), 영양 요소(엽산, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂)의 결핍 때문에 나타날 수 있으며, hyperhomocysteinemia 자체가 만성 염증 장질환에서 혈전증의 발생을 증가시킬 수 있다.⁴

비타민 의존 protein C 혹은 protein S 결핍은 유전 혈전증과 관련되어 있다. 그러나 혈전이 잘 발생할 수 있는 조건인 수술이나 감염 후에도 protein C가 소모되어 30-60%까지 감소한다.⁸ Protein S가 후천적으로 결핍되는 경우로는 범발성 혈관 내 응고증, 악성 질환, 간부전, 신증후군, 회장 질환 등이 있으며, 궤양성 대장염에서 급성 염증 과정 중에 protein S 결합형이 증가하고 이에 대한 균형으로 protein S 자유형이 감소함으로써 일시적인 protein S 결핍을 동반할 수도 있다.⁹ 이 증례의 경우 혈전증의 유발 요인에 대한 검사 결과에서 혈소판, antithrombin III는 정상 소견을 보였으며, protein C와 protein S는 감소하였는데, 환자의 가족력에서 유전 경향은 보이지 않았으므로 궤양성 대장염의 급성 염증에 의한 반응으로서 protein C, protein S는 감소하고 fibrinogen은 증가된 것으로 보이며, 비타민 K의 흡수 장애로 인하여 비타민 K 의존 단백질인 protein C, protein S의 결핍이 유발되었을 가능성도 있다.³

만성 염증 장질환 환자에서 나타나는 혈관계 합병증은 대부분 심부 정맥 혈전이나 폐색전의 형태로 나타나며, 그 외 말초동맥 혈전, 심근 경색, 뇌경색, 문맥 및 장간막 혈전, 혈관염, 레이노즈 현상 등이 나타난다.³ 그리고 1945년에 최초로 Kelsey 등¹⁰이 만성 궤양성 대장염 환자에서 Budd-Chiari 증후군의 증상을 동반하고 조직검사로 간정맥 폐쇄를 확인한 증례를 보고하였다. 국내에서는 궤양성 대장염과 상장간막정맥 및 간문맥 혈전증이 동반되어 헤파린과 스테로이드로 치료한 증례¹¹와 회장 크론병 환자에서 폐동맥 색전증이 발생한 예¹²가 있으며, 간정맥 폐쇄로 인한 Budd-Chiari 증후군이 베체트병과 동반된 경우가 2예 있다.^{13,14} 이 증례는 만성 염증 장질환의 병력이 없던 환자가 궤양성 대장염과 함께 상장간막정맥 혈전과 조직검사서 간정맥 혈류의 폐쇄를 보이는 Budd-Chiari 증후군을 같이 진단받은 경우로서,

이에 대한 치료로 혈전증에 대한 헤파린 요법과 궤양성 대장염에 대한 스테로이드 및 sulfasalazine 투여를 병행하였다.

간정맥 혈전증(Budd-Chiari 증후군)은 간으로부터 정맥 혈류가 차단되고 간내 동모양혈관압이 상승되면서 이로 인한 우측 상복부 통증, 간비대, 복수 등의 증상이 나타나는 질환이다. 간정맥 혈전증은 원인 질환이 없이 발생하기도 하지만, 대부분은 과응고 상태를 갖고 있는 환자에서 발생한다. 진단 시 Budd-Chiari 증후군이 의심되는 경우 도플러 초음파 검사가 도움이 되며, 간정맥 조영술에서 거미줄 모양이나 하대정맥 또는 간정맥의 폐쇄소견이 보이면 진단할 수 있고, 간 조직검사를 통하여 간정맥 내 작은 혈전 및 정맥 주위로 울혈과 괴사 소견이 보이면 확진한다.^{15,16} Budd-Chiari 증후군과 염증 장질환의 관계에 대해서는 논의의 여지가 있다.¹⁵ Budd-Chiari 증후군이 만성적인 경과를 갖고 진행하므로 대장염의 활동성과는 무관하지만,¹⁷ 반대로 근원적인 염증 장질환의 활동성이 증가하면 이와 관련해서 급성의 임상 과정을 보일 수 있다.¹⁵ 염증 장질환에서 간정맥 혈전이 동반된 증례는 많지 않으나, Budd-Chiari 증후군의 원인 질환 중에서 궤양성 대장염이 제시되고 있다. 이에 대한 병인으로 궤양성 대장염에서 보이는 지혈계의 변화와 이로 인한 과응고 상태 및 혈전 경향이 간정맥 내 혈전을 발생시키는데 영향을 미친다.¹⁵ 간정맥 혈전증의 치료는 동반된 간경변의 증상에 대한 보존 치료와 함께 항응고 치료를 시행하면서, 간정맥 혈류를 개선시키기 위한 혈전용해제 투여나 스텐트 삽입과 같은 혈관 성형술, 외과적 문합술을 고려할 수 있으며, 다른 방법에 실패하였거나 전격 간부전으로 진행되는 경우 간이식의 대상이 된다.¹⁶

염증 장질환에서 발생한 혈전증의 치료는 일반적인 혈전 치료와 같이 혈전용해제를 투여하거나 수술로 혈전을 제거할 수 있다. 장기간 항응고 치료가 필요하면 와파린을 일차 선택 약제로 사용할 수 있다.¹² 스테로이드 저항성인 궤양성 대장염에서 심부정맥 혈전증의 치료를 위하여 사용한 헤파린이 궤양성 대장염을 호전시켰으며,¹⁸ 스테로이드 치료에 반응하지 않는 궤양성 대장염에서, 문맥 내 혈전에 대하여 항응고제가 아닌 대장 절제술을 시행함으로써 궤양성 대장염과 문맥 내 혈전증이 성공적으로 치료되었다.¹⁹ 혈전증이 동반된 염증 장질환에 대한 항응고 치료, 수술 등은 아직 보편적으로 유용성이 입증되지 않았으나, 이들 모두 재혈전의 위험성을 줄여 사망률을 감소시킬 수 있다.²⁰ 혈전증은 염증 장질환의 드문 합병증이지만 발생하면 25%의 사망률을 보이는 치명적인 합병증이므로,³ 장기적인 활동 제약이 있거나 다른 내과 질환이 동반되어 있는 활동성의 염증 장질환 환자에서 혈전 발생 및 예방에 대한 주의가 필요하며, 조기에 활동을 권장하거나 장기적인 와파린 또는 저용량 헤파린 요법을 고려할 수 있다.^{3,12}

참고문헌

1. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;100:1279-1287.
2. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1011-1015.
3. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-145.
4. Koutroubakis IE. Unraveling the mechanisms of thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1325-1327.
5. Whiteford MH, Moritz MJ, Ferber A, Fry RD. Budd-Chiari syndrome complicating restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1220-1224.
6. Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:619-623.
7. Guedon C, Le Cam-Duchez V, Lalaude O, Menard JF, Lerebours E, Borg JY. Prothrombotic inherited abnormalities other than factor V leiden mutation do not play a role in venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1448-1454.
8. Esmon CT. Protein C: biochemistry, physiology, and clinical implications. *Blood* 1983;62:1155-1158.
9. Vaezi MF, Rustagi PK, Elson CO. Transient protein S deficiency associated with cerebral venous thrombosis in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:313-315.
10. Kelsey MP, Comfort MW. Occlusion of the hepatic veins. A review of 20 cases. *Arch Intern Med* 1945;75:175-183.
11. Kim BH, Han DS, Cho YJ, et al. A case of ulcerative colitis associated with portal vein and superior mesenteric vein thrombosis. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:412-416.
12. Chung C, Kang DH, Kim EA, et al. A case of pulmonary embolism in recurrent ileal Crohn's disease after total colectomy. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;22:111-115.
13. Oh BS, Kim BY, Kim IG. Budd-Chiari syndrome complicating Behcet's disease. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;29:219-222.
14. Kim YS, Choi DK, Lee SJ, et al. A case of Behcet's disease died of acute liver failure due to Budd-Chiari syndrome accompanied by extensive deep vein thrombosis. *Korean J Med* 1995;49:727-732.
15. Brinson RR, Curtis WD, Schuman BM. Recovery from hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1615-1620.
16. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-585.
17. Chesner IM, Muller S, Newman J. Ulcerative colitis complicated by Budd-Chiari syndrome. *Gut* 1986;27:1096-1100.
18. Evans RC, Wong VS, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin-a report of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1037-1040.
19. Hagimoto T, Seo M, Okada M, et al. Portal vein thrombosis successfully treated with a colectomy in active ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:587-590.
20. Tsujikawa T, Ihara T, Sasaki M, Inoue H, Fujiyama Y, Bamba T. Effectiveness of combined anticoagulant therapy for extending portal vein thrombosis in Crohn's disease. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1996;39:823-825.