

항인지질 증후군 환자에서 동반된 간문맥 혈전증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실²

박정탁 · 도미영 · 최혜진 · 김희만 · 박영년² · 김원호 · 김태일

=Abstract=

A case of portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome

Jung Tak Park, M.D., Mi Young Do, M.D., Hye Jin Choi, M.D., Hee Man Kim, M.D.
Young-Nyun Park, M.D.², Won Ho Kim, M.D. and Tae Il Kim, M.D.

*Departments of Internal Medicine and Pathology²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Portal vein thrombosis is an uncommon cause for presinusoidal portal hypertension. Several predisposing conditions are known to exist in the background of portal vein thrombosis including infection, malignancies, and coagulation disorders. Recently, there has been growing interest and recognition of antiphospholipid syndrome in association with acquired hypercoagulable state. This syndrome consists of thrombosis of veins or arteries, frequent fetal loss, and association of lupus anticoagulant or anti-Cardiolipin antibodies. We report the case of a 29-year-old male diagnosed with portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. (Korean J Med 68:99-104, 2005)

Key Words : Portal vein, Thrombosis, Antiphospholipid syndrome

서 론

간문맥 혈전증은 presinusoidal portal hypertension의 드문 원인으로 급성 또는 만성으로 나타날 수 있다. 주로 문맥압 항진을 통하여 증상을 나타내며, 복통, 오심, 구토, 식욕부진, 체중 감소, 설사 그리고 복부 팽만감 등의 다양하고 비특이적인 증상을 나타낸다¹⁾. 간문맥 혈전증의 원인은 감염, 수술 후의 합병증, 복부 손상, 응고성 질환, 선천적 질환, 간 종양에 의한 문맥의 압박 등의 다양한 원인에 의하여 나타날 수 있으며, 감염 또는 문맥의 손상 등의 국소적 원인에 의한 폐쇄가 아닌 경우 응고성 질환 등의 전신적 원인을 의심해야 한다²⁾. 간문맥 혈전을 동반할 수 있는 응고성 질환으로는 Anti-

thrombin III 결핍, Protein C 결핍, Protein S 결핍, 항인지질 증후군 등의 예가 보고 되고 있다³⁾. 이 중 항인지질 증후군은 lupus anticoagulant, anti-Cardiolipin antibody 등의 항 인지질 항체에 양성을 나타내는 질환으로 동맥, 정맥의 혈전증 및 반복적인 유산과 연관이 있다⁴⁾. 항인지질 증후군에 의한 간문맥 혈전증은 1972년 Halvorson 등에 의해 처음 보고된 후 세계적으로 7예가 보고 되었으며⁵⁾, 국내에서는 아직 이에 대한 증례가 없다. 저자들은 비장 종대를 주소로 내원한 29세 남자 환자에 있어서 항인지질 증후군에 의한 간문맥 혈전증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• 접수 : 2004년 5월 27일
• 통과 : 2004년 7월 21일
• 교신저자 : 김태일, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 소화기내과(120-752)
E-mail : taeilkim@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

환자 : 이○훈, 남자 29세

주소 : 비장종대

현병력 : 환자는 내원 6개월 전 건강 검진에서 시행한 복부 초음파 검사에서 비장종대가 관찰되었고, 이후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 비장종대, 간문맥내 혈전, 위, 식도 정맥류 소견을 보여 정밀검사를 위하여 본원에 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음

가족력 : 특이사항 없음

사회력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 70회/분 체온은 36°C, 호흡은 20회/분이었다. 의식은 명료하였고, 병색은 없었다. 공막에 황달은 없었으며 결

막은 창백하였다. 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 검사상 장음은 항진되지 않았으며, 부드럽고 편평하였다. 촉진상 좌상복부에서 비장이 5횡지 촉지 되었으며, 간 및 신장은 촉지 되지 않았다. 사지에 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,130/mm³ (호중구 76.5%) 혈색소 8.2 g/dL, 헤마토크릿 29.1%, MCV 76 fL (정상 80~98 fL), MCH 22.3 pg (정상 27~33 pg), 혈소판 44,000/mm³이었다. Serum iron은 19 ug/dL (정상 58-180 ug/dL), TIBC 452 ug/dL (정상 275~438 ug/dL), ferritin 27.3 ng/mL (정상 27-300 ng/mL), reticulocyte 2%이었다. 혈청 생화학 검사에서 protein 7.2 g/dL, albumin 4.0 g/dL, AST 28 IU/L, ALT 22 IU/L, alkaline phosphatase 118

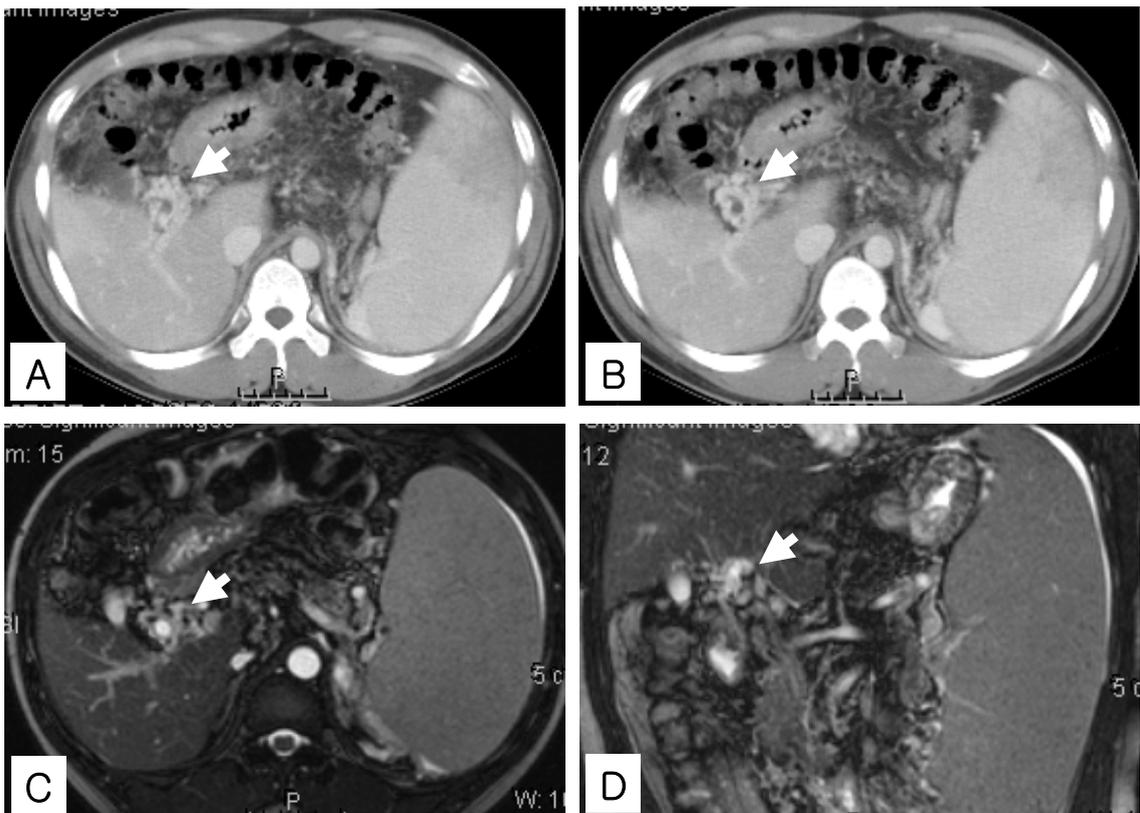


Figure 1. Liver CT scan (A, B) and MR angiogram (C, D) shows obliteration of the main portal vein with periportal cavernous transformation and massive splenomegaly. Dilatation of splenic hilar vessel and gastroesophageal varices is also noted.

IU/L, γ -GTP 76 IU/L, bilirubin 0.74 mg/dL, direct bilirubin 0.4 mg/dL, LDH 273 IU/L, cholesterol 138 mg/dL이었으며, BUN 10.5 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL이었다. 전해질 검사에서 Na^+ 136.8 mmol/L, K^+ 4.3 mmol/L, Cl^- 100.4 mmol/L이었으며, calcium 9.2 mg/dL, inorganic phosphate 3.6 mg/dL이었다. PT 61% (정상 70~120%), PTT 43.8초(정상 28~45초), thrombin time 13.9초(정상 16~21초), D-dimer 양성이었다. 간염 표식자 검사에서 HBsAg 음성, Anti-HBc 음성, Anti-HBs 음성, Anti-HCV 음성이었다. 면역학 검사에서 lupus anticoagulant 음성, protein-C 92% (정상 70~130%), protein-S 92% (정상 70~130%), antithrombin III 87% (정상 80~120%), ANA 음성, Anti-DNA 음성, p-ANCA 음성, c-ANCA 음성, anti-mitochondrial Ab 음성, anti-Smooth muscle Ab 음성이었으며, anti-Cardiolipin Ab IgG 양성(33.9 GPU/mL), IgM 음성이었고, C3 104 mg/dL (정상 90~180 mg/dL), C4 21.7 mg/dL (정상 10~40 mg/dL)이었다.

방사선학적 소견 : 내원 당시 시행한 복부 전산화단층 촬영 검사에서 간문맥의 폐쇄, 비장 종대 소견을 보였으며, 간 종양의 소견은 없었다(그림 1A, 1B). 복부 혈관 자기공명 검사에서 주간문맥의 폐쇄, 비문부 혈관의 확장 그리고 위식도 정맥류의 소견을 보였다(그림 1C, 1D). 복부 초음파도플러검사서 주간문맥 혈전증, 간문맥의 해면상 변화(cavernous transformation), 23 cm의 비장종대 소견이 관찰되었다(그림 2).

내시경 소견 : 내원 당시 시행한 상부소화관 내시경

검사서 중등도 이상의 식도 정맥류 및 분문부와 기저부의 정맥류 그리고 다발성 위 미란의 소견이 관찰되었다(그림 3A).

병리학적 소견 : 수술 당시 시행한 간 조직 생검에서 간 경변의 소견은 보이지 않았으며, 간문맥압 항진에 의한 문맥의 확장 소견을 보였다(그림 4).

치료 및 경과 : 내원 당시 시행한 검사에서 자가면역 질환이나 응고성 질환을 의심할 수 있는 소견을 보이지 않았고, 종양 또는 간염에 의한 간경변도 배제 할 수 있었다. 그러나 면역학 검사에서 anti-Cardiolipin Ab IgG 양성 소견을 보여 항인지질 증후군을 의심할 수 있었으며, 6주 후 추적 시행한 면역학 검사에서 anti-Cardiolipin Ab IgG 양성(31.8 GPU/mL)으로 항인지질 증후군을 진단하였다. 그런데 방사선학적 검사 및 내시경 검사서 비장종대와 위식도 정맥류의 소견이 있었으며 혈액학 검사상 범혈구 감소증의 소견이 지속되었다. 이상의 임상 소견으로 간문맥 혈전으로 인한 비장종대에 의해 발생한 범혈구 감소증으로 생각 되어 내원 11일째 비장 절제술 및 위, 식도 정맥 결찰술 및 간 조직 생검을 시행하였다. 수술 후 합병증은 없었으며, 퇴원 2달 후 시행한 혈액학 검사에서 백혈구 $8,170/\text{mm}^3$, 혈색소 9.3 g/dL, 헤마토크릿 31.8%, 혈소판 $428,000/\text{mm}^3$ 로 호전 소견을 보였으나, 내시경 소견에서 식도 및 위 정맥류는 지속되었다(그림 3B). 혈전증의 진행을 막기 위하여 수술 후 aspirin 투여를 시작하였다. 그러나 수술 후 2개월째 혈색소 5.4 g/dL로 감소하면서 흑색변 소견이 있어 aspirin 복용을 중단하였고, 내시경적 식도 정맥 결찰술을 시행

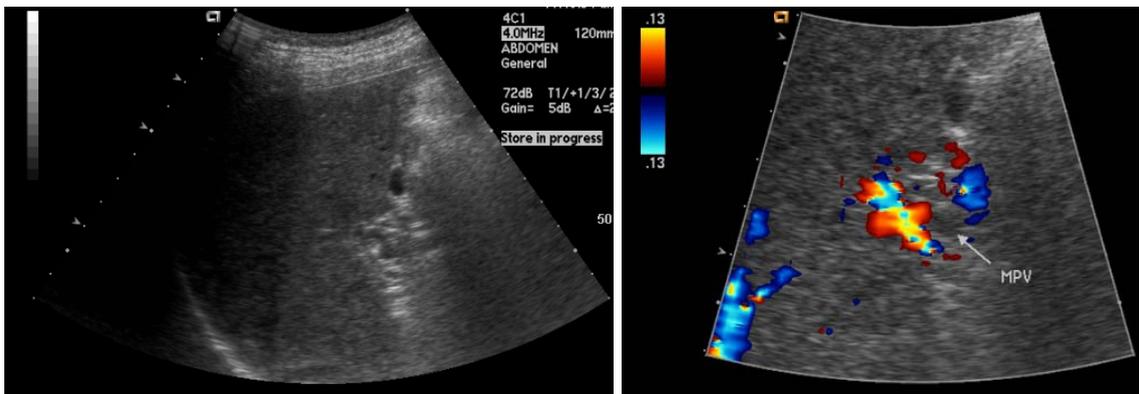


Figure 2. Abdominal Doppler ultrasound shows chronic thrombosis of main portal vein with periportal collaterals. Here the intrahepatic portal flow is unremarkable.

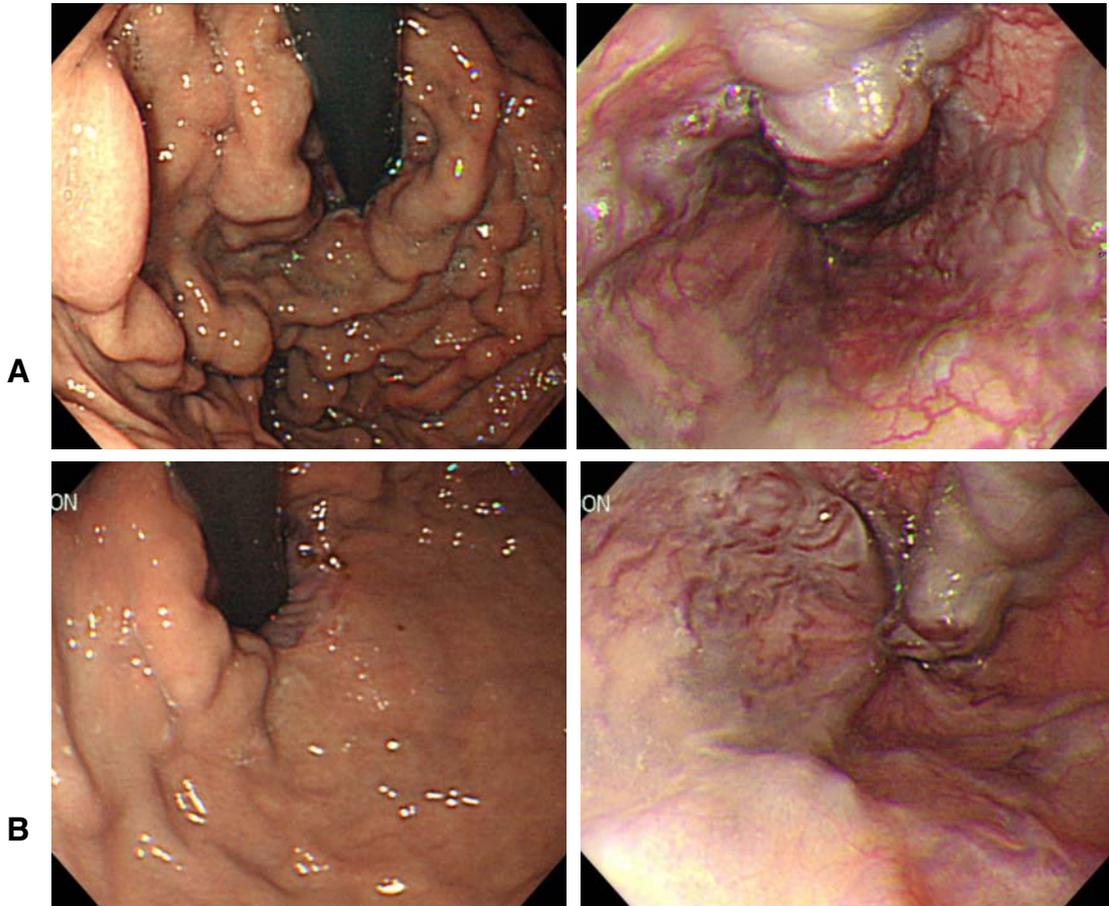


Figure 3. (A) Initial EGD shows varices on the esophagus, cardia and fundus. (B) EGD findings after gastroesophageal devascularization and splenectomy show improved but still remaining varices.

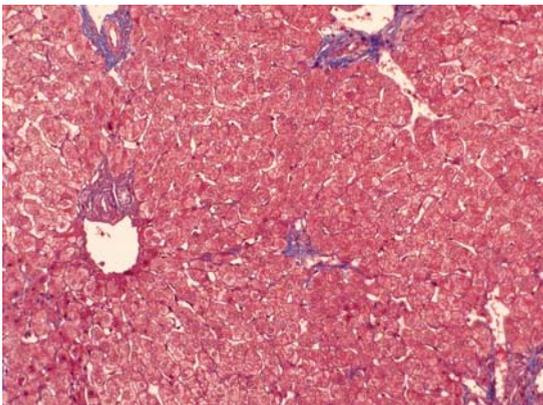


Figure 4. Liver wedge biopsy shows dilated portal veins related to non-cirrhotic portal hypertension and mild perivenular and sinusoidal collagenesis ($\times 100$, H-E).

후 외래 관찰 중이다.

고 찰

간문맥 혈전증은 문맥압 항진증의 드문 원인으로 몇 가지 원인이 밝혀져 있으나 아직 많은 경우에 있어서 그 병리 기전이 확실히 밝혀지지 않았다.

항인지질 증후군은 원인을 알 수 없는 동맥 또는 정맥 내의 혈전증, 반복된 유산의 임상적 특징을 가지며, 항인지질 항체 양성을 보이는 질환이다⁶⁾. 항인지질 항체는 인지질에 대한 항체로 lupus anticoagulant와 anti-Cardiolipin이 있다. 이 질환은 다른 질환의 동반 없이 원발성으로 나타날 수 있으며, 전신성홍반성낭창 등의 자가면역성 질환⁷⁾ 또는 감염, 중양, 경구 피임약의 복용, 또는 혈액투석과 동반되어 나타날 수도 있다⁸⁾.

본 증례의 경우 감염 및 염증의 임상 소견을 보이지 않았고, 복부 전산화단층 촬영 및 자기공명 혈관 촬영에서 종양 또는 간문맥의 압박 소견을 발견할 수 없었다. 그리고 바이러스성 간염의 혈청 검사상 음성 소견을 보였으며, 과거력상 약물 복용 또는 음주력을 보이지 않았고, 수술시 시행한 간 조직 생검에서 간경화의 소견이 없었으므로 간경화에 의한 이차적 간문맥 혈전증을 배제할 수 있었다.

항인지질 증후군은 많은 경우에서 전신성홍반성낭창 및 다른 자가면역성 질환과도 동반 될 수 있다. 본 증례의 면역학적 검사 및 이학적 소견상 다른 자가면역질환을 의심할 수 있는 소견 또한 보이지 않았다. 그 외 혈전성 경향을 초래하는 질환으로는 protein C 결핍, protein S 결핍, antithrombin III 결핍 등이 있는데, 본 예의 경우 다른 항응고단백의 결핍 소견을 보이지 않았으며, 내원 당시 및 6주 후 추적 시행한 anti-Cardiolipin Ab IgG 양성소견을 보였기에 본 환자의 응고성 경향의 원인을 원발성 항인지질증후군에 의한다고 볼 수 있다.

항인지질 증후군의 병태생리기전은 확실히 밝혀지지 않았으나, β_2 -glycoprotein 1의 역할에 대한 연구가 보고되고 있다. 항인지질 항체는 β_2 -glycoprotein 1 (β_2 GP1) 등과 결합하는데, β_2 GP1은 응고 기전에 있어서 prothrombin이 thrombin으로 전환되는 것을 막는 항응고 작용을 나타낸다. 따라서 항인지질 항체는 β_2 GP1과 결합하여 이 항응고 작용을 억제하여 혈전을 형성할 수 있다^{9,10}.

항인지질 증후군의 가장 큰 임상 현상은 혈전증으로 주로 큰 혈관에 혈전증을 일으키며, 대부분의 경우 다리에 심부 정맥 혈전을 일으키나, 다른 부위의 혈전도 발생할 수 있다⁴. 혈전증이 간에 나타날 경우 주로 Budd Chiari syndrome으로 나타나며, 간문맥 혈전증으로 나타날 경우 간문맥압 항진을 초래하여 식도 정맥류, 간괴사 등의 심각한 증상을 나타낼 수 있다^{11,12}. 이미 보고된 7예의 경우 6예에서 간문맥 항진증의 소견을 보였으며, 1예의 경우 다발성 혈전증을, 1예의 경우 하지 정맥의 혈전증의 소견을 보였다. 6예 모두에서 문맥압 항진증 또는 식도 정맥류의 소견을 보였다¹³.

항인지질 증후군의 치료는 아직 확실히 밝혀진 바가 없으나, 혈전증의 예방과 이미 발생한 혈전의 진행 방지를 목표로 한다. 예방의 경우 aspirin의 사용이 남성에게 있어서는 심부 정맥 혈전증과 폐색전증을 의의있게 예방할 수는 없으나¹⁴, 여성에게 있어서는 혈전증을 줄일 수

있다¹⁵. 혈전의 진행을 막기 위해서는 고용량의 항응고 요법(INR, 3.0 이상)이 필요하며, 저용량의 항응고 요법(INR, 1.9 이하)이나 aspirin의 단독 사용은 혈전의 진행을 막지 못한다¹⁶. 그러나 항응고 요법의 경우 출혈에 대한 위험이 높기 때문에 치료는 환자의 출혈에 대한 위험도를 고려할 필요가 있다.

본 증례의 경우 내시경 소견상 식도 및 위의 정맥류 소견을 보였으며, 복부 단층 촬영상 비장 비대 소견을 보였고, 이로 인한 범혈구 감소증의 소견을 동반하였다. 이러한 소견으로 비장절제술 및 위, 식도 정맥 결찰술을 시행하였으며, 이후 혈액검사상 호전을 볼 수 있었다. 그러나 수술 이후에도 위, 식도 정맥류가 지속되어 항응고 요법은 시행하지 못하였고, 혈전증 예방을 위하여 aspirin을 복용하였으나, 정맥류 출혈의 소견이 있어 현재 복용 중단 후 관찰 중이다.

본 증례는 비장종대를 주소로 내원한 환자에서 발견된 간문맥 혈전증의 원인에 대한 연구에서 IgG anti-Cardiolipin 항체가 양성으로 확인된 증례로서, 간문맥내 혈전증의 원인이 불명확할 경우 항인지질 증후군이 원인이 될 수 있음을 고려해야 할 것이다.

요 약

본 증례는 간문맥내 혈전 소견을 보인 환자에서 다른 응고성 질환, 자가면역질환, 종양 등의 원인 없이 IgG anti-Cardiolipin 항체 양성 소견으로 원발성 항인지질 증후군에 의한 간문맥 혈전증을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 92:173-182, 1992
- 2) Sherlock S, Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: *Disease of the liver and biliary system*. 10th ed. p. 135-180, London, Blackwell Science, 1997
- 3) Orozco H, Takahashi T, Mercado MA, Garcia-Tsao G, Gonzalez-Lopez-Lira A, Hernandez-Ortiz J. Postoperative portal vein obstruction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 12:607, 1990
- 4) Asherson RA, Khamashata MA, Ordis-Ros J, Derkson RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The "primary" anti-

- phospholipid syndrome: major clinical and serologic features. Medicine 68:366-374, 1989*
- 5) Halvorson JF, Myking AO. *The arterial supply and venous drainage of the gallbladder: a study of one hundred autopsies. Acta Chir Scand 137:659-664, 1971*
 - 6) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Pieyye JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 42:1309-1311, 1999*
 - 7) Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. *Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 20:1802-1804, 1993*
 - 8) Levine JS, Branch DW, Rauch J. *The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 346:752-763, 2002*
 - 9) Roubey RA. *Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. Blood 84:2854-2867, 1994*
 - 10) Reddel SW, Wang YX, Sheng YH, Krilis SA. *Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies from autoantibody and immunized sources. J Autoimmun 15:91-96, 2000*
 - 11) Asherson RA, Thompson RP, Maclachlan N, Baguley E, Hicks P, Hughes GR. *Budd-Chiari syndrome, visceral arterial occlusions, recurrent fetal loss and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 16:219-224, 1989*
 - 12) Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA, Lockshin MD. *Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibody. Arch Intern Med 151:389-392, 1991*
 - 13) Ishida H, Konno K, Komatsuda T, Hamashima T, Masamune O. *Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome: a case report. Eur J Ultrasound 8:39-42, 1998*
 - 14) Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. *Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 117:997-1002, 1992*
 - 15) Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. *High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum 44:1466-1467, 2001*
 - 16) Rosove MH, Brewer PM. *Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 117:303-308, 1992*