

원발성 항인지질항체 증후군 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실* · 연세대학교 의과대학 내과학교실

이주용* · 이찬희 · 송준현 · 이지수 · 이수곤

— Abstract —

A CASE OF PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

Ju Yong Lee, M.D. *, Chan Hee Lee, M.D.,
Jun Hyun Song, M.D., Ji Soo Lee, M.D. and Soo Kon Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea**
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) has been proposed for those patients with systemic lupus erythematosus (SLE) or with other connective tissue disease who have antiphospholipid antibody and manifestations of venous thrombosis, arterial occlusions, thrombocytopenia, hemolytic anemia, recurrent fetal loss, leg ulcers, and livedo reticularis. A primary antiphospholipid antibody syndrome (PARS), implying those patients who do not have any features of lupus or other connective tissue disease, has been mentioned in many reports but not definitely defined in our country. We recently experienced one case of primary antiphospholipid syndrome with neurologic manifestation. We present this case with a review of the literature.

Key Words : Primary antiphospholipid antibody syndrome, Lupus anticoagulant, Anticardiolipin antibody

서 론

항인지질항체 증후군 (antiphospholipid antibody syndrome)은 항cardiolipin 항체 (anticardiolipin antibody)나 lupus anticoagulant와 같은

위전위 인지질 (phospholipid)에 대한 자가항체가 존재하면서 반복적 정맥성 혹은 동맥성 혈전증, 반복 태아 유산 그리고 혈소판 감소증이 있는 증후군이다¹⁾.

1970년대 말부터 1980년대 초기에는 이 증후군이

주로 자가면역 질환이 있는 환자에서 보고되었으나 1980년대 말부터 기존의 홍반성 낭창이나 다른 결핵 조직 질환이 없는 사람에서도 항인지질 항체 및 특징적인 증상이 있는 것을 발견하였고 이들을 원발성 항인지질항체 증후군(primary antiphospholipid antibody syndrome)으로 구분하여 명명하였다⁴⁾.

국내에서도 원발성 항인지질항체 증후군에 관한 증례 보고가 있었으나 혈전 병변의 증명 등 임상적 기술이 자세하지 않았다. 본 저자 등은 중추신경계 뇌혈관 혈전에 의한 뇌경색증을 초래한 원발성 항인지질 항체 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 김 O 회, 29세 여자

주소 : 실신, 좌반신 마비

과거력 : 1989년 개인병원에서 매독으로 진단받고 총 3회 페니실린으로 치료받았으며 총 4회의 임신중 2회의 자연유산 기왕력(유산의 시기는 각각 임신 3개월째였음)이 있었다. 가족력상 특이사항은 없었다.

현병력 : 환자는 평소 양하지에 망사 모양의 반점이 있고 많이 걸으면 종아리 부위의 통증이 있는 것 외에 특이 소견이 없었으나 발병당일 갑자기 발생한 실신과 좌반신 마비를 주소로 본원에 입원하였다.

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 100/80mmHg, 맥박 100회/분, 체온 37℃, 호흡 24회/분이었다. 환자의 의식 상태는 명료하였으며 급성 병색을 보이지는 않았다. 피부소견은 양하지에 망상 피반(livedo reticularis)가 관찰되었다. 두경부 및 흉부 진찰 소견은 정상하였고, 복부의 촉진 및 청진상 이상 소견은 발견되지 않았다. 신경학적 검사상 대광 반사 및 안구운동은 정상하였고 우 안면 마비, 우 안검하수, 좌안 감각이상, 우 구역 반사 소실, 상하지 좌반신 근력 감소(grade IV/V)가 있었고 좌반신이 우측에 비하여 통각 및 온각이 저하되어 있었다. 심부 건반사는 정상하였고 이상 건반사 및 Babinski증후는 나타나지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 13.1g/dl, 헤마토크리트 39.4%, 백혈구 3,350/mm³(중성구

46.2%, 림프구 33.3%), 혈소판 227,000/mm³, 적혈구 침강속도(Westergren법) 30mm/hour, CRP 0.33mg/dl, prothrombin time 및 partial thromboplastin time은 정상이었다. 뇨 검사상 단백뇨나 현미경적 혈뇨는 없었다. 생화학 검사상 혈중 총 단백질은 7.8g/dl (albumin 4.3g/dl), AST 16 IU/L, ALT 25 IU/L였다. 혈당 및 전해질은 정상이었고 신장기능 및 간기능 검사도 정상이었다. 면역학적 검사상 VDRL이 양성, FTA-ABS는 양성, 항핵항체 음성, 항DNA항체 음성, 항 Sm항체 음성, 항 RNP 항체 음성, 항 Ro 항체 음성, 항 La 항체 음성, 혈중 보체 C³ 17mg/dl (정상범위 11-47mg/dl), C⁴ 57mg/dl (정상범위 45-86mg/dl), 류마티스인자 음성, 순환 면역 복합체 15.6μg/ml (정상범위 25μg/ml 이하)였다. 내원 당시에 시행한 항 cardiolipin 항체는 1gG, 1gM 모두 양성이었으며 1개월 후 검사상 1gM 양성(16IU/ml)이었다. Lupus anticoagulant는 시행치 않았다. 하지의 혈관질환이 의심되어 시행한 도플러검사상 이상소견은 발견되지 않았다.

뇌 자기공명 영상 소견 : T2WI상 우측 연수(medulla oblongata)와 경 연수 접합부(cervicomedullary junction)에 고 신호 강도의 병변이 관찰되었고 gadolinium 조영후 검사상 이상 조영증강은 관찰되지 않았다. 그외에 대퇴 실질내에 국소적 이상 소견이나 gadolinium 조영 증강 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

임상경과 : 내원후 heparin으로 항응고 치료를 시작하였고 항 cardiolipin항체가 양성으로 보고된 후 prednisolone을 1mg/kg/day부터 시작하면서 점차 용량을 5mg/day까지 줄였다. 그 후 heparin은 경구용 항응고제인 warfarin으로 대체하였고 함께 항 혈소판제로서 80mg/day로 aspirin 치료를 시작하였다. 환자는 입원 약 1개월 후부터 근력 저하가 점차 호전되었고 입원 2개월째 근력은 완전히 회복되고 감각 저하가 잔존하는 상태에서 퇴원하여 외래에서 추적 관찰중이다.

고 찰

본 환자는 항 cardiolipin항체가 양성이고 반복적

Fig. 1. Brain MRI of a 29-year-old woman with primary antiphospholipid syndrome.

- A. T1 weighted image, there is no clear evidence of infarcted lesion.
- B. High signal intensity lesion at T2 weighted image was noted on right medulla oblongata and cervicomedullary junction (open arrow).
- C. This lesion was not enhanced during Gadolinium enhancement. Other focal increased signal intensity or Gadolinium contrast enhancement was not seen in this study.

인 자연 유산의 과거력 및 현병력중 뇌경색이 있으면서 기타의 자가 면역 질환이 없는 것이 증명되어 원발성 항인지질 항체 증후군으로 생각되어진다.

원발성 항인지질항체 증후군의 발생빈도는 아직 정확히 알려져 있지 않으며 환자들의 평균 연령은 35세에서 45세이다. 남녀비는 전신성 홍반성 낭창 등과 연관된 이차성 항인지질항체 증후군에서 1 : 9로 여자에서 월등히 많은 것에 비해 원발성인 경우는 1 : 2로 남녀비의 차이를 보인다. 질병과 관련된 위험요인은 아직 알려진 것이 없으며 가족력과는 연관성은 일부 보고되었는데 HLA DR 7, DR4, D-Qw7, DRw 53이 관련되어 있다¹¹⁾.

본 환자에서는 매독검사인 VDRL에서 양성 소견을 보였는데 30-40%의 항인지질 항체 증후군 환자에서는 매독 검사에서 위양성으로 보이는 경우가 있다. 이 경우는 매독 환자에서처럼 강양성으로 나오는 경우는 드물고 보통 약양성을 보이며, 매독 위양성 자체는 이질환 진단시 민감도와 특이도가 떨어져 진단적 근거로 이용되지는 않는다. VDRL이 양성으로 나오면 그 다음 단계로 fluorescent treponema antigen-antibodies (FTA-ABS) 음성 또는 (Treponema Pallidum immobilization (TPI) 검사 음성이 밝혀져야 매독 위양성이라 할 수 있다¹⁰⁾. 본

증례의 경우는 VDRL과 FTA-ABS 모두 양성으로 나와 항 인지질 항체 증후군과 관계없이 매독이 있는 것으로 판단하여 이에 대한 치료도 병행하였다. 일부 자가 면역 질환에서 VDRL 위양성을 보이는 이유는 VDRL의 산성 인지질 성분인 phosphatidylethanolamin (cardiolipin)과 반응을 일으킬 수 있는 항체가 이런 질환에서 존재하기 때문임이 1983년 Harris 등에 의해 보고되었다⁹⁾.

원발성 항인지질 항체 증후군시 동반되는 신경학적 양상은 우리나라에서 1993년 김 등²⁾이 치매와 뇌 위축을 보인 1예를 보고한 적이 있으나 뇌경색의 전형적인 증상 및 자기공명 영상 소견이 보고된 예는 아직 없었다. 본 환자에서 보인 뇌경색은 항인지질 항체에 의한 혈전성 혈관 폐색에 의한 것으로 보이나 뇌자기공명영상 혈관 조영술상 폐색 부위는 발견하지 못했다. 이에 대하여 1992년 김 등¹⁾은 총 23명의 항 인지질 항체 양성인 뇌 혈관질환 환자중 6예에서만 뇌혈관 조영술상 비정상 소견을 보였고 특히 뇌졸중의 위험인자 없이 항 인지질 항체만이 양성인 뇌졸중 환자는 위험인자를 갖은 환자보다 혈관 조영술상 혈관 이상을 발견할 수 없는 경우가 일반적임을 보고하였다. 일반적으로 전체 뇌졸중 환자의 6%가 항인지질 항체를 가지고 있으며, 특히 본

증례와 같이 젊은 연령에서 발생한 뇌졸중의 경우에는 항인지질 항체 증후군일 가능성이 더 높다. 또한 전에 뇌졸중의 과거력이 있는 항인지질 항체 증후군의 경우 연간 뇌졸중의 재발율은 18.7%이고, 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attacks)의 재발율은 15.2%이므로 지속적인 관찰 및 치료가 필요하다¹⁴⁾. 기타의 신경계 합병증은 일과성 뇌허혈 발작, 중증 편두통, 말초 신경증, 경련 발작, 급성 허혈성 뇌증 등으로 다양하게 올 수 있다¹⁵⁾.

본 환자에서 또한 특이한 것은 처음에 측정된 항cardiolipin항체는 IgG, IgM 모두 양성이었으나 추후에 측정한 결과는 IgM만이 양성으로 나온 것이다. 전신성 홍반성 낭창에서 동반된 항인지질 항체 증후군의 경우는 전신성 홍반성 자체를 치료하면 lupus anticoagulant 또는 항cardiolipin항체의 역가가 감소하거나 음성으로 전환되며, 전신성 홍반성 낭창 자체가 활성화되면 역가가 다시 올라간다는 보고가 있다⁷⁾. 또한 Hedfors 등¹⁷⁾은 임신 초기에만 항체가 생성되어 임신에 영향을 미친다는 보고와, 혈전 형성이 일어나는 그때에는 항체의 역가가 감소하거나 음성으로 전환된다는 보고를 하였다. 이와같이 항체의 역가 및 존재유무는 병자체의 활성 및 혈전형성 사건에 의해 많은 영향을 받는 것으로 보이며 본 환자에서 IgG가 음성 전환된 것은 병의 활성 및 스테로이드 치료와 관련이 있을 것으로 사료된다.

본 환자에서는 처음에 aPTT가 정상인 것으로서 lupus anticoagulant가 없는 것으로 생각하여 lupus anticoagulant 검사 자체를 시행하지 않았는데 이것은 좀 더 예민한 검사로 대체되어야 할 부분이다. 흔히 내인성 응고 과정을 측정하는 aPTT검사는 lupus anticoagulant의 존재를 50%밖에 확인할 수 없기 때문에 lupus anticoagulant의 측정은 Scientific and Standardization Committee (SCC)의 진단기준을 따라야 한다. 첫단계는 일반적으로 사용되는 aPTT 검사가 아닌 sensitive PTT, Kaolin 응고시간, 희석 Russell viper venom time(RVVT), 혈장 recalcification clotting time 중에서 한가지의 인지질존 응고 검사법을 시행하였을 때 응고 시간의 연장이 있어야 한다. 두번째 단계는 정상 혈장과 검사할 혈장을 1 : 1로 혼합하

였을 때 항인지질 항체 증후군의 경우는 응고인자의 부족이 아니고 항응고 인자가 존재하는 경우이므로 응고 시간의 연장이 교정되지 않아야 한다. 세번째 단계는 혈소판 중화법을 이용하는 것으로서 용해되거나 열처리한 혈소판을 증강 보강하여 반응시키면 항인지질 항체 증후군의 경우는 항인지질 항체가 혈소판 인지질과의 결합에 의한 응고 지연이므로 응고 시간 연장이 교정되는 것이다. 네번째 방법은 이러한 여러 항응고 검사법은 비 특이적이며 활성도가 쉽게 변하므로 가능하면 ELISA 등을 이용하여 항체 자체의 존재를 확인하는 것이 중요하다¹⁶⁾.

본 환자에서도 동반된 바 있는 반복적인 유산은 원발성 또는 이차성 항인지질 항체 증후군의 가장 특징적인 임상양상이며 최근 가임 여성의 습관성 유산의 원인으로 주목받고 있다. 자연성 습관성 유산자의 약 10% 이상에서 항인지질 항체가 존재하며 이때 임신 실패의 원인은 태반의 경색을 꼽는데 lupus anticoagulant항체 양성인 환자의 태반내 혈관에서 내막의 비후, 섬유소양 피사, 강내 혈전증 등의 소견이 보이고 반복적인 태아 사망의 병력이 있는 경우에 자궁 및 태반의 동맥에 특히 혈관 병증이 일어난다고 보고되어 있다⁸⁾. 기타의 산과적 합병증은 중증 전자간증, 미숙아 분만, 자궁내 태아 성장 지연 등이 있으며, 일반적으로 가임여성의 약 3%에서 항cardiolipin항체가 양성이나 이들의 역가는 낮으며 어떤 임상적 중요성은 없다. 그러나 한번 이상 유산의 경력이 있는 환자에서 항인지질 항체가 높은 역가로 검출되는 경우는 유산과 큰 연관이 있다고 보고되고 있다¹²⁾.

피부에 나타나는 소견은 망상 피반, 하지 궤양, 피저성 자반, 말단 피부 허혈, 말단 피부 피사, 자반, 수족부 피사 등으로 올 수 있으며 인지질 항체 증후군 환자의 약 25-40%에서 피부 병변을 가지고 있으며, 본 환자에서 보였던 망상 피반은 약 20-30%에서 보이고 주로 하지에 많이 발생하며 피부 표층 모세혈관 세정맥의 울혈에 의한 것으로 생각되어지고 있다¹⁸⁾.

치료에 있어서 원발성 질환의 경우는 기존의 자가면역 질환이 있는 경우와 개념이 약간 달라진다. 즉, 전자에서는 면역억제제가 중요하지만 후자인 경우는 항응고제를 사용하여 자가항체에 의해 유발되

는 응고과정을 차단하는 것이 중요하다. 급성기에는 정맥으로 heparin을 주사하며 경구용 항응고제 (warfarin)로 교환하여 international normalization unit (INR)이 2.5-3되게 유지하면서 3-6개월 치료하고 그 후에는 하루 60-80mg 정도 소량의 aspirin만 복용하게 된다.

특히 흡연, 고혈압, 동맥경화증 그리고 경구 피임제 복용 등의 혈관 질환의 위험인자가 있는 환자의 경우는 적어도 6개월 이상의 확실한 경구 항응고제 투여후 aspirin으로 대체한다⁹. 그러나 임신부의 경우는 warfarin이 기형발생 가능성이 있어 사용하지 못하므로 여러가지 방법들이 제시되어왔다. 현재까지 임신시의 치료방법은 세가지가 알려져 있으며 임신 유지면에서 세가지의 효과는 비슷한 것으로 보고되어 있다. 첫째는 aspirin (80mg/day) 단독 요법이며, 둘째는 aspirin과 prednisolone(처음 40mg/day, 그후 감량) 병합 요법이며, 세째는 임신 처음 12주 동안은 aspirin만 사용하다가 13주에서 32주까지는 heparin을 10,000-20,000unit/day 사용하고 그후에는 다시 aspirin만 사용하는 방법이다^{15,20}. 이 세가지 방법에 대한 자세한 비교연구는 아직 시행되지 않았으나 Cowchock 등¹⁶은 aspirin/prednisolone과 aspirin/heparin 요법에 대한 비교 연구에서 두 군간의 태아 생존 결과는 동일하였으나 aspirin/heparin군이 aspirin/prednisolone군보다 산모나 태아에 대한 독성이 적었으며, prednisolone을 60mg/day 이상 사용하는 경우는 임신 유지나 약물의 독성면에서 더 나쁜 결과를 초래할 수 있으며 특히 임신전 정상이던 산모에서 골다공증에 의한 골절이나 골괴사 등이 초래될 수 있다고 보고하였다. 그러나 heparin을 사용하는 경우도 20주 이상 장기간 사용하는 경우 heparin에 의한 골다공증이 생길 수 있으므로 20주 이하로 제한해야 한다고 하였다. 따라서 원발성 항인지질 항체 증후군을 가진 여성이 임신을 하는 경우 최근 권장되는 방법은 두 번 이상의 유산력과 높은 역가의 항인지질 항체가 있는 산모는 aspirin/heparin/aspirin 요법을, 한 번 이하의 유산력과 높은 역가의 항인지질 항체가 있는 경우는 aspirin 단독요법을, 그리고 단지 낮은 역가의 항체와 유산 과거력이 있는 경우는 aspirin 단독 요법을 사용하거나 아니면 특별한 치료를 하지

않는 방법을 권장하고 있다¹⁶.

요 약

항인지질 항체 증후군은 보통 전신성 홍반성 낭창이나 기타의 자가면역 질환에서 주로 관찰되어졌으나 이들 질환이 없는 환자에서도 발생할 수 있으며 이를 원발성 항인지질 항체 증후군이라 한다. 원발성 항인지질 항체 증후군과 자가면역 질환과 연관된 항인지질 항체 증후군 사이의 임상적 또는 생화학적 비교 연구는 아직 보고되지 않으므로 추후 이들에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 최근 저자들은 신경학적 증세를 보인 원발성 항인지질 항체 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 김종성, 강중구, 이명중 : 항인지질 항체와 연관된 뇌졸중 : 45예에 대한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 10:126-135, 1992
- 2) 김현각, 이재홍, 이명중 : 치매와 뇌위축을 보인 원발성 항인지질 항체 증후군. 대한신경과학회지 11:561-570, 1993
- 3) 윤보현, 최진, 박선양, 이경희, 신희철, 김승욱 : 항인지질 항체가 임신에 미치는 영향. 대한산부인과학회지 33:1075-1082, 1990
- 4) Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J : The primary antiphospholipid syndrome : Major clinical and serological features. Medicine 48:366-374, 1989
- 5) Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes GR-V : Antiphospholipid syndrome. Five year follow up. Ann Rheum Dis 50:805-810, 1991
- 6) Cowchock FS, Reece EA, Balaban D : Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : A collaborative randomized trial comparing prednisone to low dose heparin treatment. Am J Obstet Gynecol 166:1318-1323, 1992
- 7) Derksen RHW, Biesma D, Bouma BN : Discordant effects of prednisone on anti-cardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. Arthritis Rheum 29:1295-1296, 1988
- 8) De Wolf F, Carreras LO, Moerman P : Deci-

- dual vasculopathy and extensive placental infarction in patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 142: 829-834, 1982
- 9) Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA : Anticardiolipin antibody : Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2: 1211-1214, 1983
- 10) Harris EL, Khamashta MA, Hughes GRV : The antiphospholipid syndrome. *Arthritis and allied conditions*, 12th ed., 1201-1212, Pennsylvania, Lea & Febiger, 1993
- 11) Hughes GRV : The antiphospholipid syndrome : Ten years on. *Lancet* 342:341-344, 1993.
- 12) Kevin Co, Shelly PR Jr : Antiphospholipid syndrome. *J Fam Pract* 38:611-619, 1994
- 13) Levin AE, Deegan MJ, Futrell N, Welch K-MA : Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : 48 cases. *Neurology* 40:1181-1189, 1990
- 14) Levin SR, Brey RL, Joseph CLM, Havasted S : Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 23(2 suppl): 129-132, 1992
- 15) Michael D, Lockshin : Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 20:45-59, 1994
- 16) Michelle P : Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin N Am* 20:443-469, 1994
- 17) Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O' Keefe Q : The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus : A study of 60 consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody. *Ann Intern Med* 106:524-531, 1987
- 18) Stephens CJM : The antiphospholipid syndrome. Clinical correlation, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 125: 199-210, 1992