

루프스 항응고인자 양성 폐경후 여성에서 에스트로젠제제 치료후 발생한 폐동맥 색전증 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실*

구본권 · 하종원 · 권 준 · 전동운 · 정남식 · 이도연*

= Abstract =

Pulmonary Embolism in Lupus Anticoagulant Positive Postmenopausal Woman After Estrogen Replacement Therapy

Bon Kwon Ku, M.D., Jong Won Ha, M.D., June Kwan, M.D.,

Dong Woon Jun, M.D., Namsik Chung, M.D.,

Sung Soon Kim, M.D., Do Yun Lee, M.D.*

Department of Internal Medicine and Radiology, College of Medicine, Yonsei University,
Seoul, Korea*

Pulmonary embolism is the impaction of material into branches of the pulmonary arterial bed. It usually occurs in patients with primary hypercoagulable states or secondary hypercoagulable states like cancer, pregnancy, and estrogen replacement therapy.

We report a case of a pulmonary embolism in a patient with positive lupus anticoagulant who received estrogen replacement therapy. The patient was referred due to suddenly developed shortness of breath and echogenic mass densities in the right atrium on 2 dimensional echocardiography. The patient was markedly improved with intravenous urokinase and subsequent oral anticoagulant therapy. Related articles are also reviewed.

KEY WORDS : Pulmonary embolism · Estrogen · Lupus anticoagulant.

서 론

폐동맥 색전증은 혈전, 종양세포, 지방소적등이 폐동맥을 막아서 발생하는 질환이다^{1,2)}. 혈전에 의한 폐동맥 색전증은 특히 사망률이 높은 증증질환이나 조속한 진단 및 치료로 사망률을 낮출수 있다. 국내에서는 폐동맥 색전증의 발생빈도나 임상적 경과에 대한 보고가 적은 실정이나^{3,4)} 미국에서는 허혈성 심장질환, 뇌경색에 이어 세번째로 흔한 심혈관계 질환으로 알려져 있다⁵⁾.

폐동맥 색전증은 일차적 또는 이차적으로 혈액의

응고성향이 증가되는 경우에 발생하게 된다. 일차적 응고성향의 증가상태는 antithrombin III, Protein C, Protein S의 감소나 루프스 항응고인자, anticardiolipin antibody가 있는 경우등이 있다. 이차적 응고성향의 증가는 혈소판 기능이상, 혈액순환 장애, 악성종양, 임신 및 여성호르몬 복용에 의한 혈액응고 이상등이 있다⁵⁾. 루프스 항응고 인자는 항인지질 항체중의 하나로 혈전생성을 촉진시키거나 혈전용해를 방해하는 세포들의 지질성분과 반응하여 혈액응고 성향을 높이는 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 이차적인 응고성향의 증가 원인들중 에스트로젠 제제의 복용에 의한 혈전

색전증의 발생여부는 논란의 대상이 되고 있다. 특히 최근에 폐경기후 여성에 대한 에스트로젠 투여는 폐경후기 증상을 경감시키고 골다공증에 의한 골절을 예방하고^{8,9)} 심혈관계 질환의 발생을 감소시키는 효과가^{10,11)} 있는 것으로 알려져 사용이 증가하고 있다. 일부에서는 폐경후 여성에 대한 에스트로젠 투여가 혈전색전증의 위험도를 높이는 것으로 보고하고 있으나^{12,13)}, 에스트로젠 투여가 폐경후 여성의 혈전색전증의 위험도를 높이지 않는다는 상반된 보고도 있다¹⁴⁾.

저자 등은 루프스 항응고인자 양성인 폐경후 여성이 에스트로젠 제제를 복용한 후 발생한 우심방내 혈전과 폐동맥 색전증 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 우○신, 여자, 70세.

주 소 : 호흡곤란, 흉통, 기침.

현병력 : 환자는 내원 2일전부터 갑자기 발생한 상

기 증상이 있어 개인병원에서 입원치료중 경흉부 심초음파검사상 우심방내의 종괴가 발견되어 본원 내과로 전원되었다.

과거력 : 골다공증으로 2개월간 에스트로젠 제제 (Premarin® 0.625mg/day) 복용.

가족력 : 특이사항 없음.

신체진찰 소견 : 입원 당시 키 155cm, 몸무게 51kg, 혈압 110/70mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 90회/분, 호흡 12회/분이었다. 급성병색을 보였고 결막과 공막은 정상이었다. 심잡음은 청진되지 않았으며 폐청진상 좌측 하폐야에 소수포음이 청진되었다. 간장이나 비장은 촉진되지 않았고 사지의 부종, 발적, 열감 및 동통은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 6,720/mm³, 혈색소 12.5gm/dl, 혈소판 235,000/mm³이었고 간기능검사는 정상이었다. 혈액응고검사상 prothrombin time 14.5 sec(92%, INR : 1.06), PTT 26.7 sec(control 21~32s)였고 루프스 항응고인자는 양성이었다. 동맥혈검사상 pH 7.47, PCO₂ 27.0 mmHg, PO₂ 64.9mmHg, BE -1.7mmol/L, O₂sat 94.1

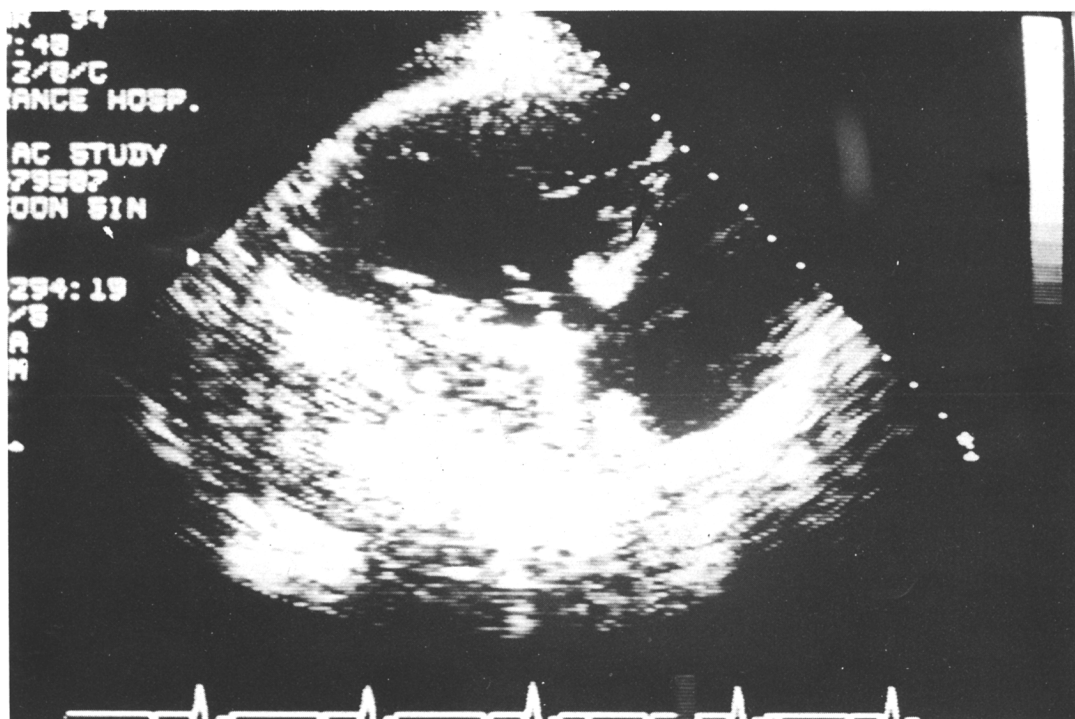


Fig. 1. Transthoracic echocardiography of RV inflow view revealed echogenic density floating around the right atrium.

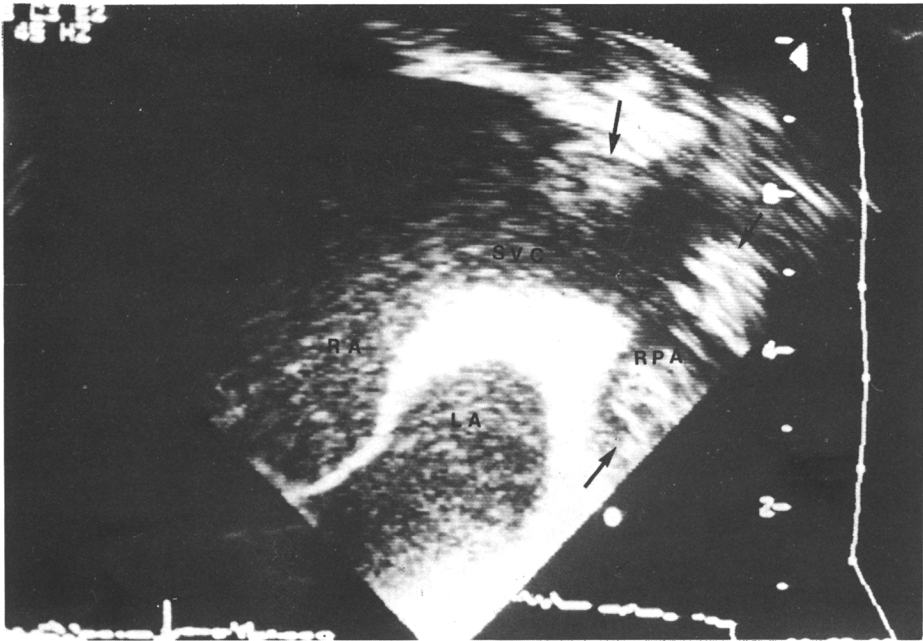


Fig. 2. Biplane transesophageal echocardiography revealed echogenic densities attached at right pulmonary artery(RPA) and anterior aspect of superior vena cava(SVC).

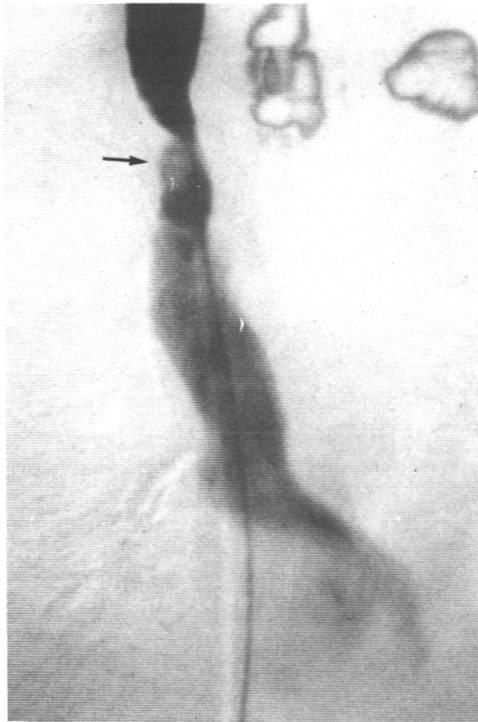


Fig. 3. DSA(SVC injection) shows a filling defect in SVC suggesting a thrombus.

%였다.

심초음파검사 소견 : 내원 당시 시행한 경흉부 심초음파검사상 좌심실과 좌심방의 크기는 정상이었고 좌심실 구혈률도 정상(66%)이었다. 우심방과 우심실은 확장되었고 우심방내에 유동성이 있는 큰 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). Color 도플러 초음파검사상 Grade II/IV 정도의 삼첨판 폐쇄부전이 관찰되었고 Continuous Wave 도플러 검사로 측정한 삼첨판 폐쇄부전의 최고속도는 3.5m/sec로 modified Bernoulli 공식에 의해 추정된 우심실 수축기압은 약 62 mmHg였다. 또한 심방중격은 좌심방쪽으로 팽창되어 있었다. 내원 3일째 시행한 경식도 초음파검사에서는 경흉부 초음파검사서 관찰되었던 우심방 종괴가 보이지 않으면서 상대정맥의 앞부분과 우폐동맥에서 혈전으로 추정되는 echogenicity가 관찰되었다(Fig. 2).

계수형 감대 혈관촬영술(Digital subtraction angiography, 이하 DSA) 소견 : 심초음파 검사상 폐동맥 색전증이 발견되어 이어서 시행한 DSA에서는 하대 정맥 및 우심방내의 혈전은 관찰되지 않았으나 상대 정맥과 우폐동맥에서 경식도 초음파검사서 관찰되

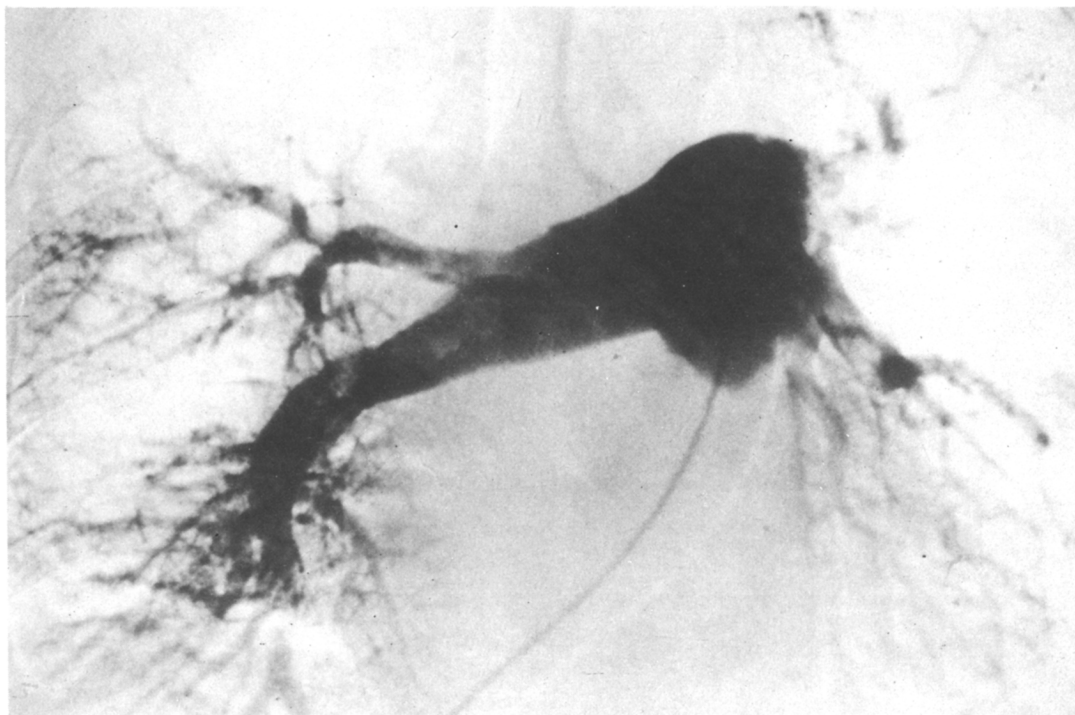


Fig. 4. DSA(MPA injection) shows multiple filling defects in RPA, lobar and segmental pulmonary arteries and non-visualization of segmental arteries in both lungs.

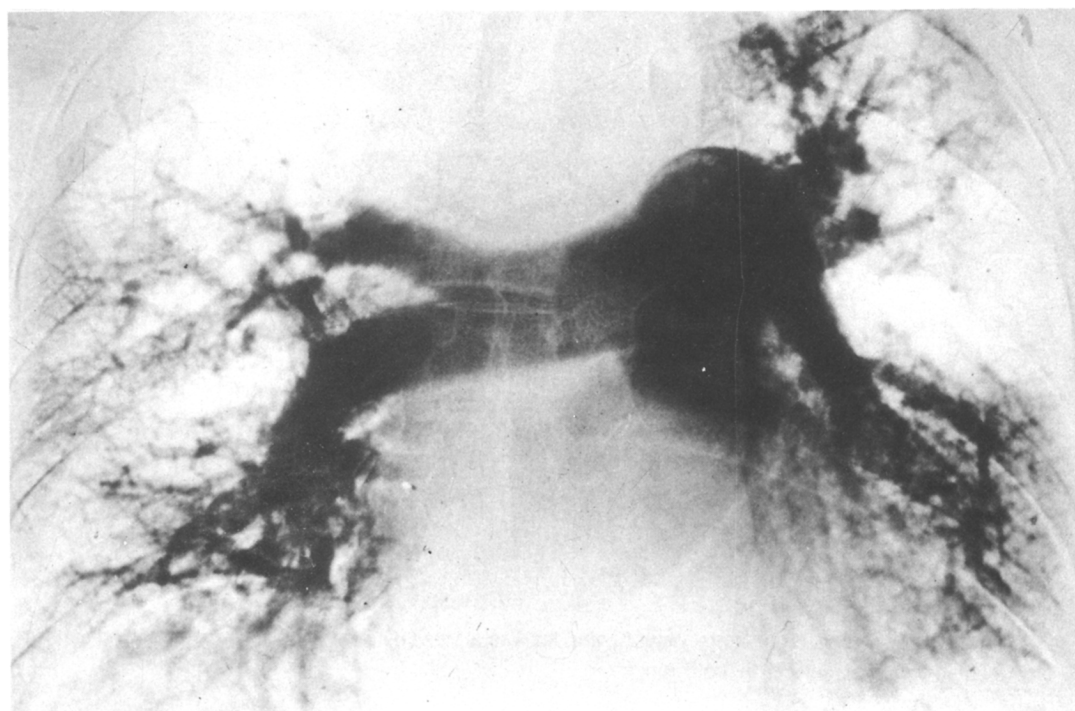


Fig. 5. Follow-up DSA study shows resolution of previously noted multiple filling defects in pulmonary arteries. However, persistent obstruction of segmental pulmonary arteries are seen in both lungs.

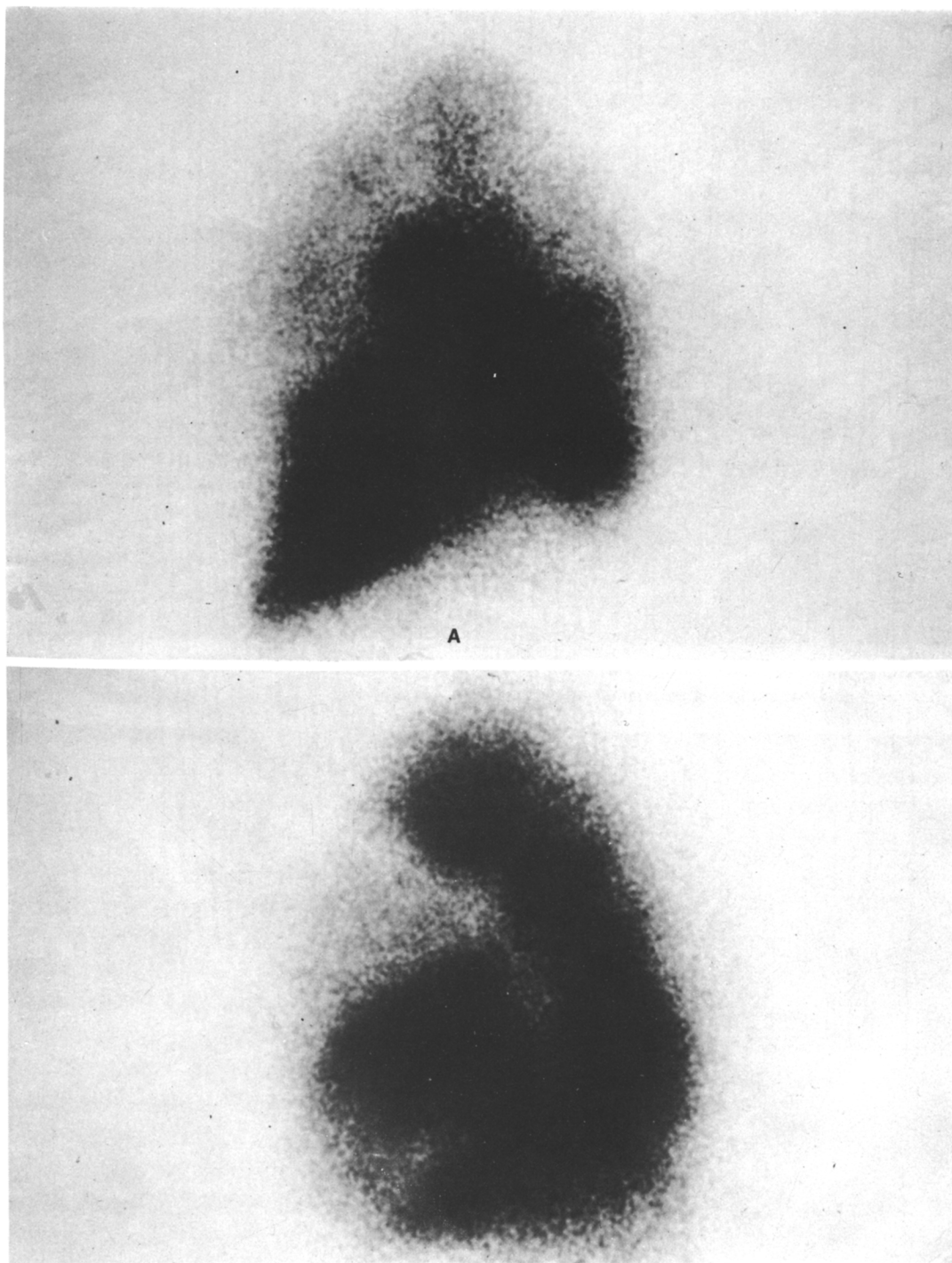


Fig. 6. Lung perfusion scan. Right lateral view(A) and left lateral view(B) show multiple segmental and subsegmental perfusion defects in both lungs.

있던 혈전에 의한 음영결손들이 관찰되었다. 또한 양측 폐동맥에서 다수의 음영결손들이 관찰되었고 우폐상부, 좌폐중부 및 하부로의 혈류가 차단된 소견을 보였다(Fig. 3, 4). 혈전용해요법후 증상이 호전되어 퇴원전 시행한 추적 DSA상 이전의 음영결손들은 많이 없어졌지만 우폐상부와 좌폐중부 및 하부로의 혈류가 여전히 차단된 소견을 보였다(Fig. 5).

폐관류스캔 검사(Tc^{99m}-MAA 20mCi Lung perfusion scan) 소견: 혈전용해치료후 시행한 폐관류스캔 검사상 전면 촬영(anterior view)에서 우상엽 전분절의 관류결손이 있었고 우측면 촬영에서 우상엽, 우하엽의 상분절, 내측폐저 및 외측폐저분절의 관류결손이 관찰되었다. 좌측면 촬영에서는 좌상엽의 전분절, 폐첨후분절 및 상분절과 설엽하부, 좌하엽 외측폐저분절에서 관류결손이 관찰되었다(Fig. 6).

임상경과 및 치료: 우심방 혈전에 의한 폐동맥 색전증 진단하에 Urokinase를 50만 단위 부하 주사후 시간당 4만 단위로 4일간 정주하였으며 heparin을 시간당 800~1000단위로 정주하였다. 이후 환자의 호흡곤란, 기침등의 증상은 현저히 호전되어서 경구용 항응고제로 교체 후 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 안

폐동맥 색전증의 발생빈도는 국내에서는 알려져 있지 않지만 미국의 경우 연간 60만명정도가 발병하는 것으로 추정되고 있다. Coon등이 1959년과 1976년에 보고한 부검결과에서는 각각 전체 대상군의 13.6%와 12.3%에서 폐동맥 색전증이 있었다. 그러나 이들의 생전 진단률은 각각 7%와 9.3%에 불과하였다^{15,16)}. 최근 여러가지 예방적 치료법의 발달에도 불구하고 폐동맥 색전증의 발생빈도는 감소하지 않는 것으로 알려져 있다. 이는 개흉수술이나 고관절 대치술 같은 수술의 증가와 인구 고령화 등에 의한 것으로 추정된다²⁾. 폐동맥 색전증은 70% 정도에서 심부 정맥혈전증(deep vein thrombosis)과 동반되며 혈액의 응고성향이 증가되는 어떤 경우에도 발생할 수 있다. 폐동맥 색전증의 주요 위험인자들로써 비만, 심장질환, 악성종양, 외상 등이 있다^{17,18)}. 그러나 이런 위험인자가 없는 건강인에게서도 폐동맥 색전증이 발생하고 이런 경우 진단이 늦어져 환자의 예후가 나빠지기도 한다¹⁹⁾.

Bowie등²⁰⁾이 전신성 홍반성 낭창환자에서 항인지질 항체가 혈전증과 관련있다는 사실을 보고한 이후 루프스 항응고인자 등의 항인지질 항체가 혈액응고 성향을 높인다는 것이 잘 알려지게 되었다. 전신성 홍반성 낭창환자가 아닌 일반인에서도 항인지질 항체가 양성인 경우에는 혈전증의 발생빈도가 약 25%나 된다²¹⁾. 이들 대부분의 혈전은 심부 정맥내에 생기지만 일부에서는 뇌혈관이나 관상동맥내에 생겨서 심각한 합병증을 유발하기도 한다. 정상인에서의 항인지질 항체 양성률은 보고자마다 차이가 있지만 0~7.5% 정도인 것으로 알려져 있다²²⁾.

경구용 피임제가 대중화되면서 에스트로젠 제제가 혈액응고에 영향을 미친다는 것이 알려지게 되었다²³⁾. 에스트로젠은 antithrombin III의 활성도를 저하시키고 thrombin형성을 촉진시켜서 혈액의 응고성향을 높인다^{13,24,25)}. 이러한 경향은 에스트로젠의 복용량에 비례한다²⁶⁾. 그러나 폐경후 여성에서의 에스트로젠 투여가 혈액응고 성향에 영향을 미치는지의 여부에 대해서는 논란이 많다. Stangel등¹²⁾과 Kaulla등¹³⁾은 폐경후 여성에서의 에스트로젠 투여가 혈액응고 성향을 증가시킨다고 보고하였다. Stangel 등은 에스트로젠제제를 투여 받은 환자의 경우 대조군에 비해 유의하게 antithrombin 활성도가 감소되어 있고 이로 인해 응고성향이 증가된다고 보고하였다. 그러나 Young등²⁷⁾과 Devor등¹⁴⁾은 폐경후 여성에 대한 에스트로젠 투여는 혈액응고 성향의 증가와 무관하다고 주장하였다. 또한 Saleh등²⁸⁾은 이전의 보고들이 혈액응고제의 일부분만을 측정하였기 때문에 나타난 잘못된 결과이며 실제로는 에스트로젠 투여가 혈액응고 성향에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.

본 증례는 루프스 항응고인자 양성인 폐경후 여성이 에스트로젠제제를 복용한 후 폐동맥 색전증이 발생한 경우이다. 이 환자는 우연히 우심방내의 종괴가 발견되어 전원된 환자로 입원후 시행한 경식도 초음파 검사상 우심방내의 종괴가 없어지면서 폐동맥내 혈전이 관찰되어 DSA로 폐동맥 색전증을 확진하였다. 본 환자에서 폐색전증과 에스트로젠제제 사용여부의 상관관계를 직접적으로 밝히기는 힘들다. 그러나 환자는 이전에 전혀 증상이 없었으므로 에스트로젠제제 투여 이전에도 우심방내의 혈전이나 이로 인한 폐동맥 색전증이 있었다고 보기는 힘들다. 또한 색전증의 다른 위험인자가 있는 여성에게 에스트로젠제제를

투여하는 경우 혈전색전증의 발생률이 높아지는 것으로 알려져 있다^{11,29,30)}.

폐동맥 색전증이 있는 환자에서 심장내의 혈전이 발견되는 경우는 드물다. 우심방이나 우심실내의 혈전에 의한 폐동맥 색전증은 전체 폐동맥 색전증의 10% 미만인 것으로 알려져 있다. 일반적으로 심장내 혈전에 의한 폐동맥 색전증은 그 정도가 심하고 예후가 나빠서 더욱 적극적인 치료를 필요로 하는 경우가 많다^{31,32)}. 심장내 혈전이 동반된 폐동맥 색전증을 약물로만 치료하는 경우 사망률이 50%에 이르는 것으로 알려져 있다³²⁾.

본 증례에서와 같이 우심방내에 종괴가 있는 경우 혈전과 감별하여질 질환은 점액종이다. 이러한 심방내 종괴의 발견 및 진단에는 초음파 검사가 가장 효과적이다. 초음파 검사상 혈전은 경계가 고르지 않고 층판구조를 보이며 모양이 변화하거나 높은 유동성을 보이는 특징이 있다. 이에 반해 점액종은 얼룩이 있는 난형으로 보이고 주위와 경계가 명확하고 심방중격에 부착되어 있으며 줄기가 관찰되기도 한다³³⁾.

환자의 심전도는 정상 동성리듬이었으므로 일차적인 우심방내 혈전의 가능성은 적다. 따라서 루프스 항응고인자 양성으로 혈전색전증의 위험인자가 있던 환자가 에스트로젠제제를 복용함으로써 혈액응고 성향이 커지고 이로 인해 심방내 혈전이 생겼다고 추측할 수 있다. 전술한 바와 같이 폐경후 여성에 대한 에스트로젠 투여가 혈액응고 성향을 높이는지의 여부는 아직 논란이 많다. 그렇지만 본 증례와 같이 혈전색전증의 다른 위험인자가 있는 폐경후 여성에게 에스트로젠제제를 투여할 경우 혈전색전증을 유발할 수 있다. 따라서 외상, 수술, 장기간의 부동, 패혈증 등 혈전색전증의 위험인자가 있는 환자에게서는 에스트로젠제제 투여가 바람직하지 않고 폐경후 여성에 대한 에스트로젠제제 투여 이전에 가족력, 혈전색전증의 기왕력 등 위험인자에 대한 조사와 치료 도중 혈전색전증의 발생유무를 철저히 조사해야 할 것이다.

요 약

저자들은 루프스 항응고인자 양성인 폐경후 여성이 에스트로젠제제를 복용한 후 발생한 폐동맥 색전증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC : *Cecil's textbook of medicine*. 19th ed. p389, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992
- 2) Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL : *Harrison's Principles of internal medicine*. 13th ed. p1214, New York, McGraw Hill, 1994
- 3) 김우성 · 심영수 · 한용철 : 폐동맥 색전증의 임상상을 나타 낸 예의 고찰. 결핵 및 호흡기 질환 31 : 48, 1984
- 4) 김영선 · 이광희 · 조성우 · 어수택 · 정연태 · 김용훈 · 박춘식 : 폐동맥 색전증으로 확진된 환자들의 임상적 고찰. 결핵 및 호흡기 질환 37 : 160, 1990
- 5) Braunwald E : *Heart disease*. 4th ed. p1558, Philadelphia, WB Saunders, 1992
- 6) Mackworth-Young C : Antiphospholipid antibodies : More than just a disease marker ? . *Immunol Today* 11 : 60, 1990
- 7) Harris EN : Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 74 : 1, 1990
- 8) Ettinger B : Prevention of osteoporosis : treatment of estradiol deficiency. *Obstet Gynecol* 72 : 12S, 1988
- 9) Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA : Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal woman. *N Engl J Med* 317 : 1169, 1987
- 10) Barrett-Connor E, Bush TL : Estrogen use and coronary heart disease in women. *JAMA* 265 : 1681, 1991
- 11) Lobo RA : Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 75 : 18S, 1990
- 12) Stangel J, Innerfield I, Reyniak V, Stone M : The effect of conjugated estrogens on the coagulability in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 49 : 314, 1977
- 13) von Kaulla E, Droegemueller W, von Kaulla KN : Conjugated estrogens and hypercoagulability. *Am J Obstet Gynecol* 122 : 689, 1975
- 14) Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J : Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 92 : 275, 1992
- 15) Coon WW, Collier FA : Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 109 : 259, 1959
- 16) Coon WW : The spectrum of pulmonary embolism :

- twenty years later. *Arch Surg* 111 : 398, 1976
- 17) Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gherardi G, Feinleib M : Risk factors for pulmonary embolism. *Am J Med* 74 : 1023, 1983
 - 18) Coon WW : Risk factors in pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 143 : 385, 1976
 - 19) Fleming HA, Bailey SM : Massive pulmonary embolism in healthy people. *Br Med J* 1 : 1322, 1966
 - 20) Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen GA : Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *J Clin Invest* 62 : 416, 1963
 - 21) Gastineau DA, Kazmier FL, Nichols WL, Bowie EJW : Lupus anticoagulant : An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 19 : 265, 1985
 - 22) Love PE, Santoro SA : Antiphospholipid antibodies : Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 112 : 682, 1990
 - 23) Stadel BV : Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305 : 612, 1981
 - 24) Von Kaulla E, Droegemueller W, Aoki N, von Kaulla KN : Blood clotting changes induced by oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 109 : 868, 1971
 - 25) Zuck TF, Bergin JJ, Raymond JM, Dwyre WR : Implications of depressed antithrombin-III activity associated with oral contraceptives. *Surg Gynecol Obstet* 133 : 609, 1971
 - 26) Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B : Oral contraceptives and thromboembolic disease : effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1 : 1097, 1980
 - 27) Young RL, Goepfert AR, Goldzieher HW : Estrogen replacement therapy is not conducive of venous thromboembolism. *Maturitas* 13 : 189, 1991
 - 28) Saleh AA, Dorey LG, Dombrowski MP, Ginsburg KA, Hirokawa S, Kowalczyk C, Hirata J, Bottoms S, Cotton DB, Mammen EF : Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 169 : 1554, 1993
 - 29) Hammond CB, Maxson WS : Estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 29 : 407, 1986
 - 30) Gitel SN, Wessler S : Do natural estrogens pose an increased risk of thrombosis in postmenopausal women ? *Thromb Res* 13 : 279, 1978
 - 31) Ouyang P, Camara EJ, Jain A, Richman PS, Shapiro EP : Intracavitary thrombi in the right heart associated with multiple pulmonary emboli : Report of two patient. *Chest* 84 : 296, 1983
 - 32) Farfel Z, Shechter M, Vered Z, Rath S, Goor D, Gafni J : Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 113 : 171, 1987
 - 33) DePace NL, Soulen RL, Kolter MN, Mintz GS : Two dimensional echocardiographic detection of intraatrial masses. *Am J Cardiol* 48 : 954, 1981