

## 항인지질증후군의 임상상

서울대학교 의과대학 내과학교실

이진학 · 박선양 · 계경채 · 신현춘  
양 성 현 · 김 병 국 · 김 노 경

### 서 론

혈액응고 검사상 응고시간이 연장되었음에도 불구하고 임상적으로는 출혈성 경향보다는 동맥이나 정맥의 혈전증이나 자연유산율 특징으로 하는 항인지질증후군이 최근 들어 많은 관심의 대상이 되었다. 항인지질증후군은 임상적으로는 동맥이나 정맥의 혈전증과 자연유산뿐 아니라 뇌졸중과 같은 여러 신경계 질환과 혈소판감소증을 동반하며, 혈청학적으로는 루프스 항응고인자나 anticardiolipin 항체의 존재가 특징이고, 또한 VDRL 생물학적 가양성 반응을 보이거나 항핵항체가 양성인 경우가 많다<sup>1)</sup>.

1952년 Conley 등<sup>2)</sup>은 전신성홍반성낭창 환자에서 응고인자의 감소 없이 혈액 응고시간과 프로트롬빈 시간이 연장되는 특징적인 현상을 일으키는 응고 억제인자를 처음 보고하였고, Feinstein과 Rapaport<sup>3)</sup>는 이러한 인자를 루프스 항응고인자라 명명하였다. 한편 1980년대에 Boey 등<sup>4)</sup>이 전신성홍반성낭창에서 혈전증과 루프스 항응고인자와의 연관성을 발견하였고, Harris 등<sup>5)</sup>이 방사면역측정법을 이용하여 anticardiolipin 항체에 대한 정량법을 발견하면서 부터 이들 항체의 임상적 중요성에 대한 연구가 활발하게 진행되었다.

항인지질 항체는 cardiolipin을 포함한 여러 인지질에 대한 항체와 루프스 항응고인자를 포함하고, 동맥이나 정맥의 혈전형성에 관여하는 것으로 알려져 있

다. 항인지질 항체의 검사 방법에는 매독표준검사(Standard Tests for Syphilis), anticardiolipin 검사(solid phase anticardiolipin test), 그리고 루프스 항응고인자 검사(lupus anticoagulant test)의 3가지가 있다<sup>6)</sup>. 항인지질항체는 혈액응고 과정중 prothrombinase의 인지질에 있는 epitope에 결합하여 혈액응고 과정을 방해함으로써 혈액응고 시간을 연장시킨다<sup>7)</sup>.

Harris 등<sup>8)</sup>은 1987년 혈전증이나 습관성 유산의 병력이 있으면서 항인지질항체가 증가된 경우를 항인지질증후군이라 부를 것을 제안하였다. 항인지질 항체가 양성인 전신성홍반성낭창 환자중 30% 가량에서 혈전증이 동반되었으며, 특히 IgG가 높은 경우에 호발하였다<sup>9)</sup>. 한편 항인지질증후군으로 분류되는 환자들중 상당수는 전신성홍반성낭창의 특징적인 소견을 보이지 않으며 이들을 원발성 항인지질증후군이라 분류한다<sup>1)</sup>.

이상에서 알수 있듯이 항인지질증후군에 대한 연구는 1980년대 후반에 들어와 활발해졌고, 국내에서도 항인지질증후군에 대하여 많은 관심이 대두되고 있다<sup>10,11)</sup>. 또한 그 동안 여러 보고<sup>10,11)</sup>에 의하면 항인지질증후군은 부신피질호르몬, 아스피린, 그리고 항응고요법에 잘 반응하므로, 항인지질증후군의 정확한 진단과 적절한 치료를 시행함으로써 혈전증과 습관성 유산의 치료에 많은 도움이 되리라 생각된다.

저자들은 본 논문을 통하여 국내에서 발견된 항인지질증후군 환자를 대상으로 혈전증과 자연유산의 임상적 특징을 알아보고, 항인지질 항체를 포함한 여러 혈청학적 성상들을 알고자 하였으며, 또한 그 동안 항인지질증후군의 치료법으로 보고된 부신피질호르몬, 아스피린, 그리고 항응고 요법의 임상적 효과를 알아보고자 하였다.

접 수 : 1992년 12월 23일

통 과 : 1994년 4월 26일

본 논문은 1990년도 서울대학교병원 특진 연구비의 보조로 이루어 졌음.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1989년부터 1991년 사이에 혈전증이나 자연유산등을 주소로 서울대학교병원을 방문한 환자들을 대상으로 항인지질항체를 측정하여 항인지질증후군의 존재여부를 검사하였다. 항인지질증후군의 진단은 임상적 특징과 혈청학적 특징이 모두 있는 경우로 하였으며, 임상적 특징으로는 정맥혈전증이나 동맥폐색이 있거나 1회 이상의 자연유산 과거력이 있는 경우이고, 혈청학적으로는 anticardiolipin 항체나 루푸스 항응고인자가 양성인 경우로 하였다. 한편 전신성홍반성낭창이 동반되지 않은 경우를 원발성 항인지질증후군으로, 동반된 경우를 이차성 항인지질증후군으로 진단하였으며, 전신성홍반성낭창의 진단은 미국 류마티즘협회의 기준을 따랐다.

### 2. 방 법

루푸스 항응고인자의 검사는 tissue thromboplastin inhibition (TTI)법<sup>1)</sup> 을 따라 환자와 정상인 사이의 비율이 1.3 이상으로 증가된 경우를 양성으로 판정하였고, 항인지질 항체는 Diagnostica Stago 사의 ASS ERACHROM APA kit를 사용하여 citrate plasma 내에 항인지질 항체의 존재여부를 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)법으로 측정하였으며, 일부 환자에서는 anticardiolipin 항체의 아형을 저자등이 보고한 방법에 따라 측정하였다<sup>19)</sup>. ASSE RACHROM APA kit를 이용한 항인지질 항체의 역가측정시에는 인지질이 도포된 micro-ELISA plate에 citrate plasma를 넣어 실온에서 반응시킨 후 anti-IgGAM peroxidase 와 ortho phenylene diamine substrate/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 연속적으로 반응시켜 ELISA reader로 492 nm에서 optical density를 측정하였다. 항인지질 항체의 양성 판단 기준은 정상인 50명에서 측정된 역가의 평균치보다 3×표준편차 이상 증가된 경우로 하였다. Anti-ds-DNA는 방사면역측정법으로 정량하여 25단위 이상을 양성으로 하였다.

정맥 혈전증의 진단은 방사성 동위원소 정맥조영술이나 방사선 정맥조영술을 이용하였고, 동맥 폐색은 동맥조영술이나 컴퓨터단층촬영을 이용하여 진단하였

으며, 폐색전증의 진단은 방사성 동위원소 폐관류스캐닝으로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특성

항인지질증후군의 진단기준에 합당한 환자는 모두 11명이었으며, 이 중 남자가 3명, 여자가 8명이었고 연령은 19세에서 54세로 중앙치가 30세였다. 3명에서 전신성홍반성낭창이 진단되어 이차성 항인지질증후군으로 진단되었고, 8명은 원발성 항인지질증후군으로 진단되었다.

처음 발현된 임상상은 심부정맥혈전증 4명, 자연유산 4명, 폐색전증 1명, 비경색 1명, 뇌혈관 질환 1명이었다(Table 1).

11명중 7명(63.6%)에서 정맥혈전증이 발생하였다. 5명에서는 정맥혈전이 하지정맥에 국한되었고, 1명에서는 우측 장골정맥에 발생하였으며 1명에서는 간문맥, 비장정맥, 그리고 상장간막정맥에서 동시에 정맥혈전이 발생하였으며, 특히 이 환자에서 비경색이 병발하였다. 심부정맥혈전이 하지에 국한된 5명중 2명에서 혈전이 양측성으로 발생하였으며, 비경색의 진단은 복부 컴퓨터 단층촬영으로 이루어 졌다. 정맥혈전증이 발생한 7명중 2명에서 폐색전증이 병발하였으며, 폐색전증은 동위원소 폐관류스캐닝으로 진단되었다(Table 2).

2명에서 동맥혈전증을 시사하는 동맥폐색이 발생하였으며, 이들중 한 명은 우측 중대뇌동맥의 폐색을 보였으며 다른 한 명에서는 비경색이 발생하였다. 우측 중대뇌동맥의 폐색을 보였던 환자에서 심인성 혈전을 일으킬 만한 심장질환의 증거는 없었고, 경대뇌동맥경 동맥조영술(transfemoral carotid arteriography)과 자기공명영상(MRI)으로 동맥의 폐색이 확진되었다(Table 2).

8명의 여자 환자중 6명에서 자연유산의 과거력이 있었으며, 자연유산의 회수는 1회에서 6회로 중앙치가 2.5회였다. 자연유산의 시기를 알 수 있었던 환자들에서 자연유산 시기를 임신기간별로 보면 두 번째 삼개월간에 6회, 세 번째 삼개월간에 6회였으며 처음 삼개월간에는 없었고, 자연유산의 과거력이 있는 6명중 2명은 이차성 항인지질증후군이었다(Table 2).

**Table 1. Clinical Characteristics of the Patients**

Patient No	Age	Sex	Initial problem	Primary disease	Associated disease	Treatment
1	30	F	Habitual abortion	PAS*		Pd, ASA
2	27	F	Habitual abortion	PAS	ITP, MR*	Pd
3	34	F	Deep vein thrombosis	PAS		Pd, Warfarin
4	54	F	Splenic infarct	PAS		Pd, ASA
5	40	F	Pulmonary embolism	SLE*		Pd, Warfarin
6	49	M	Deep vein thrombosis	PAS	LC*	Warfarin
7	28	F	Spontaneous abortion	SLE	HT*	Pd, ASA
8	19	M	Deep vein thrombosis	PAS		Warfarin
9	52	M	Deep vein thrombosis	PAS		Warfarin
10	27	F	Spontaneous abortion	SLE	IDA*	Pd, ASA
11	19	F	Cerebrovascular accident	PAS	HA*	Pd, Warfarin

\*PAS=primary antiphospholipid syndrome: SLE=systemic lupus erythematosus: MR=mitral regurgitation: LC=liver cirrhosis: HT=hypertension: IDA=iron deficiency anemia: HA=hemolytic anemia

**Table 2. Previous Thrombotic and Obstetric History of the Patients**

Patient No	Venous thrombosis	Arerial thrombosis	Pregnancy	Spontaneous abortion
1	DVT*	—	6	6
2	—	—	5	4
3	DVT, PE*	—	4	3
4	PV, SMV, Splen V*	Splen infarct	8	2
5	DVT, PE	—	—	—
6	DVT	—	—	—
7	—	—	1	1
8	DVT	—	—	—
9	DVT	—	—	—
10	—	—	3	1
11	—	rt MCA*	—	—

\*DVT=deep vein thrombosis: PE=pulmonary embolism: PV=portal vein: SMV=superior mesenteric vein: MCA=middle cerebral artery

이들 환자에서 동반된 질환으로는 3예의 전신성홍반성낭창 이외에 특발성 혈소판감소성 자반증 1예, 용혈성 빈혈 1예, 간경화 1예, 철결핍성 빈혈 1예, 고혈압 1예, 그리고 승모판폐쇄부전이 1예였다(Table 1).

## 2. 검사실 소견

루푸스 항응고인자와 antcardiolipin 항체가 모두 양성인 경우는 11명중 6명이었으며, 2명에서는 anti-cardiolipin 항체만이 양성이고 3명에서는 루푸스 항

응고인자만이 양성이었다. 항핵항체는 11명중 8명에서 양성(역가>1:40)이었고, 이중 5명에서는 homogeneous type이였으며, anti-ds-DNA는 3명에서 25단 위 이상으로 증가되어 있었다. VDRL 가양성 생물학적 반응은 3명에서 양성이었으며, 2명에서 류마티스 인자가 양성이었고, 용혈성 빈혈이 동반된 환자에서는 직접 및 간접 Coombs' test가 모두 양성이었다. 혈소판이 150,000/mm<sup>3</sup> 이하로 감소된 환자는 6명 이었으며, 1명은 50,000/mm<sup>3</sup> 이하의 중증의 혈소판 감소를

**Table 3. Laboratory Profiles of the Patients**

Patient No	ACA*	LA*	FANA*		Anti-ds-DNA	VDRL/TPHA		RA Factor	Platelet Count (/mm <sup>3</sup> )
			Titer	Type					
1	+(IgG)	+	1:40	homogen	<3	+	-	+	159,000
2	-	+	-			+	-	-	44,000
3	+(IgM)	+	1:40	speckled	3	-	-	-	105,000
4	+(IgM)	+	-		<3	-	-	-	139,000
5	+	-	1:40	homogen	216	-	-	-	123,000
6	-	+	-			-	-	+	378,000
7	+(IgG)	+	1:40	homogen	63	-	-	-	111,000
8	-	+	1:40		<3	-	-	-	263,000
9	+	+	1:40	homogen	<3	-	-	-	322,000
10	+	-	1:40	homogen	73.0	-	-	-	401,000
11	+	+	1:40	speckle	13.0	+	-	-	68,000

\*ACA=anticardiolipin antibody; LA=lupus anticoagulant; FANA=antinuclear antibody

보였다(Table 3).

### 3. 치료 성적

자연유산이 임상적 문제였던 4명중 3명에게는 부신피질호르몬과 아스피린이 투여되었고, 1명에게는 부신피질호르몬만 투여하여 치료후 4명중 2명(각각 6회의 임신중 6회의 자연유산과 3회의 임신중 1회의 자연유산)은 정상 분만을 하였다. 혈전이 임상적 문제였던 7명중 3명에게는 부신피질호르몬과 항응고요법(헤파린과 와파린)을, 3명에게는 항응고요법만을, 1명에게는 부신피질호르몬과 아스피린을 투여하여 7명 모두에서 혈전용해가 이루어 졌고, 이중 1명에서 치료 종료 12개월에 혈전이 재발하였다.

## 고 안

그동안 보고된 항인지질중후군의 임상상을 살펴보면 자연유산과 혈소판 감소증 뿐만 아니라, 정맥폐색으로 증명된 경우는 신정맥 혈전증<sup>31)</sup>, 간정맥 혈전증, Budd-Chiari 증후군<sup>14)</sup>, 장간막정맥 폐색, 망막 정맥 혈전증<sup>15)</sup>, 그리고 장대퇴골 정맥이나 하대정맥의 혈전증 등이 있고, 동맥폐색이 증명된 경우는 일과성 허혈 발작, 반복성 뇌졸중, 심근경색, 괴저, 장경색, 그리고 신경색 등이 있으며<sup>9)</sup>, 기타 다른 임상상으로는 심장판막 질환<sup>16)</sup>, 무도병<sup>17)</sup>, 폐동맥고혈압, 망상피반<sup>18)</sup> 등이 있다.

항인지질항체는 처음에는 주로 전신성홍반성낭창에서 발견되었으나 류마티스 관절염, 원발성 쇼그렌중후군(Sjögren syndrome), 그리고 진행성 전신성 경화증등과 같은 자가면역질환에서도 발견되고 있다. 또한 악성종양, 특발성 혈소판감소성 자반증과 용혈성 빈혈 같은 혈액질환, 혹은 감염질환 등에서도 발견되며, 일부 약제나 경구피임제를 복용하는 경우에도 발견된다고 보고되고 있다<sup>19)</sup>. 그러나 이러한 경우에는 대부분 IgM 형태로 역가가 낮으며, 일반적으로 혈전현상을 동반하지 않는다<sup>9)</sup>. 특발성 혹은 재발성 심부정맥혈전증에서 항인지질 항체의 양성률에 대한 보고로 Exner 등이 47명의 혈전증 환자를 대상으로 하여 19%의 양성률을 보고하였다<sup>20)</sup>. 한편 IgG anticardiolipin 항체의 역가가 높을수록 혈전증이 더 잘 발생한다는 보고가 있다<sup>8)</sup>. 항인지질 항체가 혈전현상을 일으키는 기전으로는 혈관내피세포로부터 prostacyclin의 분비를 억제하여 혈소판 응집을 증가시키거나<sup>21)</sup>, 섬유소용해능의 억제<sup>22)</sup>, prekallikrein 활성도의 억제<sup>23)</sup>, anti-thrombin III 활성도의 억제<sup>24)</sup>, protein C의 기능 억제<sup>25)</sup>, 혹은 thrombomodulin의 억제<sup>26)</sup> 등이 있다.

자연유산은 6명의 환자에서 발생하여 항인지질중후군의 두 번째로 많은 임상적 특징으로 나타났다. Asherson 등<sup>9)</sup>은 원발성 항인지질중후군에서 자연유산의 빈도를 34%로 보고하였으며, Mackworth-Young 등<sup>27)</sup>은 60%로 보고하였다. 자연유산이 발생한 임신기간은 이번 연구에서는 두 번째와 세 번째 삼개월에 주

로 발생한 반면, Mackworth-Young 등<sup>27)</sup>은 주로 첫 번째와 두 번째 삼개월에 주로 발생한다고 보고하였다. 항인지질중후군에서 자연유산의 원인으로 태반의 혈전이나 경색에 의한 것이 제일 많이 보고되고 있으나<sup>28)</sup>, 일부 환자에서는 혈전증이 동반되지 않는 경우도 있다. 오히려 산모의 혈액속에 있던 IgG 항인지질 항체가 태반을 통하여 태아에게 건너가 태아의 혈액속고 이상을 유발하여 자연유산이 발생한다는 주장도 있다<sup>27)</sup>.

부신피질호르몬과 면역억제제는 anticardiolipin 항체의 역가를 떨어뜨리나, 항체의 제거로 혈전현상이 감소하는 지는 확실하지 않다<sup>29)</sup>. 자연유산의 치료가 가장 관심이 있는 분야이며 여러 곳에서 임상실험이 진행되고 있다. Alarcon-Segovia 등<sup>29)</sup>은 전신성홍반성낭창에서 질병의 활성도와 anticardiolipin 항체의 존재와는 상관관계가 있으나, anti-ds-DNA와는 관계가 없다고 보고하였다.

항인지질중후군의 자연유산의 치료에는 주로 부신피질호르몬과 아스피린의 동시투여나 아스피린의 단독투여가 효과적인 것으로 보고되고 있다<sup>11,30)</sup>. 이번 연구에서 치료대상이 된 자연유산 환자 4명중 1명은 심한 혈소판감소를 보이는 특발성 혈소판감소성 자반증 환자여서 부신피질호르몬만을 투여하였고, 나머지 3명에게는 부신피질호르몬과 아스피린을 동시에 투여하였으며, 이중 2명에서 정상분만을 하였다. Ordi 등<sup>11)</sup>은 항인지질중후군에서 반복적인 자연유산을 보이는 환자들을 대상으로 부신피질호르몬과 아스피린을 투여하여 78%의 성공률을 보고하였다. 이들은 아스피린을 50 mg/일로 저용량 투여하였고, prednisone도 20 mg/일로 다른 보고들보다 적은 용량을 사용하였다.

1예에서 중등도의 승모판폐쇄부전이 심초음파도에서 진단되었다. 이 환자는 원발성 항인지질중후군 환자로서 특발성 혈소판감소성 자반증이 병발되었으며 반복적인 자연유산이 발생하였다. 한편 심판막질환은 원발성 보다는 이차성 항인지질중후군에서 호발한다고 보고되고 있다<sup>9)</sup>.

남녀의 비율이 3 : 8로 전신성홍반성낭창의 남녀 비율인 1 : 9와 비슷하게 여성에게 더 많으며, 연령은 19세에서 54세(중앙치 30세)로 전신성홍반성낭창의 임상 양상과 비슷하다.

항인지질중후군에서는 크롬즈시험 양성이나 자가면

역성 용혈성 빈혈의 발생률이 낮게 보고되고 있으며<sup>9)</sup>, 이번 환자들중 1명에서 직접 및 간접 크롬즈시험이 모두 양성인 용혈성 빈혈이 동반되었다. 혈소판감소증은 11명중 6명(54.5%)에서 발생하였으며, Asherson 등<sup>9)</sup>은 40%로 보고하였다. 혈소판감소증이 발생한 환자들의 혈소판수는 44,000/mm<sup>3</sup>에서 139,000/mm<sup>3</sup>(중앙치 108,000/mm<sup>3</sup>)로 경한 혈소판 감소를 보였다. 류마티스 인자는 2명에서 양성이었으며 2명 모두 원발성으로 Asherson 등이 이차성에서 많다는 보고와는 다른 결과였다.

그 동안의 여러 보고들을 볼 때 논란의 가능성은 있으나 루푸스 항응고인자와 anticardiolipin 항체가 혈전증과 자연유산에 관련이 있다는 것을 뒷받침하는 증거는 많다. 그러나 이러한 관련성을 더욱 구체적으로 규명하기 위해서는 항인지질항체의 특성과 작용기전에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다. 또한 자연유산의 치료로 부신피질호르몬과 아스피린, 피하 헤파린 주사, 혹은 치료하지 않고 관찰하는 것 사이의 치료효과에 대한 논란을 규명하기 위해서 잘 구성된 전향적 연구가 필요하다.

이상의 결과로 볼 때 항인지질중후군은 전신성홍반성낭창과 비슷하게 젊은 여성에서 많고 혈전증이나 자연유산을 중요한 임상적 특징으로 함을 알 수 있으며, 임상적 양상은 전신성홍반성낭창에서 병발되는 이차성 항인지질중후군과 일치하나 전신성홍반성낭창이 동반되지 않는 원발성 항인지질중후군이 존재함을 알 수 있다. 혈청학적으로 루푸스 항응고인자와 anticardiolipin 항체가 동시에 존재하는 경우도 많으며, 상당수의 환자에서 혈소판감소증이 동반되고 있고, 항인지질중후군의 치료에는 부신피질호르몬, 아스피린, 그리고 헤파린과 warfarin을 이용한 항응고요법이 상당히 효과가 있으며, 특히 자연유산의 치료로 부신피질호르몬과 아스피린의 병용요법이 매우 효과적일 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경 :** 항인지질중후군은 임상적으로는 동맥이나 정맥의 혈전증이나 자연유산을, 혈청학적으로는 루푸스 항응고인자나 anticardiolipin 항체의 존재를 특징으로 하는 질환으로, 최근 들어 전세계적으로 활발한

연구가 진행되고 있으나 국내에서는 이에 대한 체계적인 연구가 거의 없는 상태이다. 저자들은 국내에서 발견된 항인지질증후군 환자를 대상으로 혈전증과 자연유산의 임상적 특징을 알아보고, 항인지질 항체를 포함한 여러 혈청학적 성상들을 알고자 하였으며, 또한 그 동안 항인지질증후군의 치료법으로 보고된 부신피질호르몬, 아스피린, 그리고 항응고 요법의 임상적 효과를 알아보고자 하였다.

**방법:** 혈전증이나 자연유산을 주소로 방문한 환자들중에서 항인지질증후군의 진단기준에 부합되는 환자를 항인지질증후군으로 진단하고, 이들에게서 자연유산의 병력을 조사하고 혈전증에 대한 검사를 시행하였으며, 또한 항인지질항체를 포함한 혈청학적인 이상을 찾았다.

**결과:**

1) 대상 환자는 남자가 3명, 여자가 8명이었으며, 연령은 19세에서 54세(중앙치: 30세)였고, 원발성 항인지질증후군은 8명이었다.

2) 처음 나타난 임상상은 심부정맥혈전증이 4명, 자연유산이 4명, 폐색전증이 1명, 비경색이 1명, 그리고 뇌경색이 1예였다. 동반된 질환으로는 전신성홍반성낭창이 3명, 특발성 혈소판감소성 자반증이 1명, 철결핍성 빈혈이 1명, 간경화가 1명, 고혈압이 1명, 그리고 승모판폐쇄부전이 1명이었다.

3) 정맥의 혈전증은 7명에서 발생하였으며, 이들중 4명은 심부정맥혈전증만 있었고, 2명에서는 폐색전증이 동반되었으며, 1명에서는 동맥폐쇄가 동반되었다. 동맥혈전증을 시사하는 동맥폐쇄는 2명에서 일어났으며, 한 명은 비장동맥을, 다른 한 명은 우측 중대뇌동맥을 침범하였다.

4) 자연유산은 8명의 환자들중에서 6명에서 발생하였으며, 유산의 횟수는 1회에서 6회(중앙치: 2.5회)였다. 유산이 발생한 임신기간은 제 1삼개월간에 6회, 제 2삼개월간에 6회로 주로 두 번째와 세 번째 삼개월간에 발생하였다.

5) 항인지질 항체의 분포를 보면, anticardiolipin 항체만 양성인 환자는 2명, 루푸스 항응고인자만 양성인 환자는 3명, 그리고 두 가지 모두 양성인 환자는 6명이었다. 항핵항체가 양성(역가>1:40)인 환자는 모두 8명이었고, anti-ds-DNA가 25단위 이상으로 증가된 경우는 3명이었다. 3명에서 VDRL이 생물학적 가

양성을 보였고, 3명에서 류마티스 인자가 양성이었으며, 6명에서 혈소판이  $150,000/mm^3$  이하로 감소하였다.

6) 자연유산의 치료로 3명에게 prednisolone과 아스피린을 투여하여 2명에서 정상 분만을 하였고, 1명에게는 prednisolone만을 투여하였으나 자연유산하였다. 혈전증의 치료를 위해 3명에게는 prednisolone과 항응고 요법(헤파린과 warfarin), 다른 3명에게는 항응고 요법(헤파린과 warfarin), 그리고 1명에게는 prednisolone과 아스피린을 투여하여 7명 모두 혈전의 용해를 보였으나 1명에서 치료종료 12개월 후에 혈전증이 재발하였다.

**결론:** 이상에서 저자들은 국내에서 진단된 항인지질증후군 11예의 임상적 특징과 검사실 소견을 관찰한바, 그 동안 보고된 다른 항인지질증후군들과 양상이 비슷하며, 부신피질호르몬, 아스피린, 그리고 항응고 요법이 항인지질증후군의 치료에 효과적임을 알 수 있었고, 특히 prednisolone과 아스피린이 반복적인 자연유산을 겪는 환자들에게 뚜렷한 효과가 있을 것으로 추정되었다.

= Abstract =

**Antiphospholipid Syndrome**

Jinhak Lee, M.D., Seonyang Park, M.D.

Kyung Chae Kye, M.T., Hyun Choon Shin, M.D.

Sung Hyun Yang, M.D., Byoung Kook Kim, M.D.

and Noe Kyeong Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Antiphospholipid syndrome is characterized by arterial or venous thrombosis, recurrent fetal loss, thrombocytopenia, and presence of antiphospholipid antibody. This study was done to know the clinical and serological characteristics of antiphospholipid syndrome in Korea and to evaluate the therapeutic efficacy of prednisolone and antithrombotic agents in antiphospholipid syndrome.

**Methods:** Clinical and laboratory features of 11 patients with antiphospholipid antibodies and histories of spontaneous abortion and thrombosis were studied.

**Results:** Of the 11 patients, 3 were male, and 8 were female, and the ages ranged from 19 to 54 years (median,

30). 3 patients had systemic lupus erythematosus, and the other 8 fulfilled criteria for the primary antiphospholipid syndrome. Initial presentations were deep vein thrombosis in 4 patients, spontaneous abortion in 4, pulmonary embolism in 1, splenic infarct in 1, and stroke in 1. Seven of 11 patients (63.6%) had episodes of venous thrombosis, and in 2 these were accompanied by pulmonary embolism. Arterial occlusions were present in 2 patients. These comprised splenic infarct and right middle cerebral arterial occlusion. Splenic infarct was accompanied by portal vein, splenic vein, and superior mesenteric vein thrombosis. Spontaneous abortion were present in 6 patients with wide range of episodes of fetal loss (range 1-6, median 2.5). Six episodes of spontaneous abortion occurred during the second trimester and 6 during the third. Combined diseases were idiopathic thrombocytopenic purpura, liver cirrhosis, iron deficiency anemia, hypertension, and mitral regurgitation. Six patients had both the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies; 2 had anticardiolipin antibodies alone; and 3 had only the lupus anticoagulant. Antinuclear antibodies (>1:40) were present in 8 of the 11 patients and anti-ds-DNA (>25 units) in 3. False positive VDRLs were noted in 3 patients, and thrombocytopenia (<150,000/mm<sup>3</sup>) in 6. Two of three pregnancy ended with normal live birth after administration of prednisolone and aspirin, and all thrombotic episodes were resolved with prednisolone plus heparine/warfarin or prednisolone plus aspirin or heparine/warfarin alone.

**Conclusions:** The clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome in Korea were similar to those of previous reports. Prednisolone and antithrombotic agents were effective in these patients, especially in those who had been suffering from spontaneous abortions.

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome, Antiphospholipid antibodies, Anticardiolipin antibodies, Lupus anticoagulant, Thrombosis, Spontaneous abortion

## REFERENCE

- 1) Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GRV: *The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. Medicine* 68:366, 1989
- 2) Conley CL, Hartman C: *A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest* 31: 621, 1953
- 3) Feinstein DI, Rapaport SI: *Acquired inhibitors of blood coagulation in five patients. In: Spaet TH, ed. Progress in Haemostasis and Thrombosis. Vol. 1, New York: Grune & Stratton Inc., pp. 75-95, 1972*
- 4) Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkin KB, Lizou S, Hughes GRV: *Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br Med J* 287: 1021, 1983
- 5) Harris EN, Gharavi AE, Bowie ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GRV: *Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet* 2:1211, 1983
- 6) Harris EN: *Annotation. Br J Haematol* 75:1, 1990
- 7) Thiagarajan P, Shapiro SS, de Marco: *Monoclonal immunoglobulin M  $\lambda$  coagulation inhibitor with phospholipid specificity. J Clin Invest* 66:397, 1980
- 8) Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV: *Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) (abstract). Br J Rheumatol* 26: 19, 1987
- 9) Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV: *Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med* 146: 2153, 1986
- 10) Elias M, Eldor A: *Thromboembolism in patients with the lupus-type anticoagulant. Arch Intern Med* 144: 510, 1984
- 11) Ordi J, Barquinero J, Vilardell M, Jordana R, Tolosa C, Selva A, Genover E: *Fetal loss threatment in patients with antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis* 48:798, 1989
- 12) Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA: *A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood* 48:499, 1976
- 13) 송영욱, 계경채, 박선양, 최강원 : 류마티스 질환에서 항 Cardiolipin 항체의 출현 빈도와 임상적 의의. 대한내과학회지 38:655, 1990
- 14) Mackworth-Young CG, melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, DeRue G, Sherlock S, Hughes GRV: *The Budd Chiari syndrome. Possible pathogenetic role of antiphospholipid antibodies. J Hepatol* 3:83, 1986

- 15) Asherson RA, Merry P, Aitchison J, Jabs D, Hughes GRV: *Antiphospholipid antibodies: A risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the "primary" antiphospholipid syndrome.* *Ann Rheum Dis* 48:358, 1989
- 16) Chartash EK, Lans DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD: *Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome.* *Am J Med* 86:407, 1989
- 17) Hatron PY, Bouchez B, Wattel A, arnott G, Duvalder B, Lille CHR: *Chorea, systemic lupus erythematosus, circulating lupus anticoagulant.* *J Rheumatol* 13:991, 1986
- 18) McHugh NJ, Maymo J, Skinner RP, James I, Maddison PJ: *Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis and anticardiolipin antibodies.* *Ann Rheum dis* 47:110, 1988
- 19) Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV: *Antiphospholipid antibodies-autoantibodies with a difference.* *Ann Rev Med* 39:261, 1988
- 20) Exner T, Koutts J: *Autoimmune cardiolipin-binding antibodies in oral anticoagulant patients.* *Asut NZ J Med* 18:669, 1988
- 21) Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ: *Arterial thrombosis, intrauterine death and the lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation.* *Lancet* 1:244, 1981
- 22) Angeles-Cano E, sultan Y, Clauvel JP: *Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus: Possible relation to endothelial cell damage.* *J Lab Clin Med* 94:313, 1979
- 23) Sanfellopo MJ, Drayna GJ: *Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant.* *Am J Clin Pathol* 77:275, 1982
- 24) Cosgriff TM, Martin BA: *Low functional and high antigenic antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis.* *Arthritis Rheum* 24:94, 1981
- 25) Cariou R, Tobelem G, Caen J: *Circulating lupus-type anticoagulant, a risk factor for thrombosis by inhibition of protein C activation.* *C R Acad Sci* 303: 113, 1986
- 26) Comp PC, BeBault LE, Esmon NL, Esmon GT: *Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with non-specific anticoagulants.* *Blood* 62 (Suppl. 1):299, 1983
- 27) Mackworth-Toung CG, Loizou S, Walport MJ: *Primary antiphospholipid syndrome: Features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder.* *Ann Rheum Dis* 48:362, 1989
- 28) Wolf DF, Carreras LO, Moerman P, Vermynen J, Van Assche A, Renaer M: *Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant.* *Am J Obstet Gynecol* 142:829, 1982
- 29) Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-pachco L, Cabiedes J, Fernandez I, Leon SPD: *Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus.* *Medicine* 68:353, 1989
- 30) Lubbe WF, Palmer SJ, Butler WS: *Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant.* *Lancet* 1:1361, 1983
- 31) Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, Boey ML, Huges GRV: *Renal vein thrombosis in systemic lupous-Association with "lupus anticoagulant"* *Clin Exp Rheum* 2:75, 1983
- 32) 윤보현, 최진, 박선양, 이경희, 신희철, 김승욱: 항인지질항체가 임신에 미치는 영향. *대한산부인과학회잡지* 33:1075, 1990