

경피적 관상동맥 중재술 이후 발생한 후천성 제5인자 결핍증 1예

고려대학교 의과대학 혈액종양내과학교실

유은상 · 김대식 · 최철원

A Case of Acquired Factor V Deficiency after Percutaneous Coronary Intervention

Eun Sang Yu, Dae Sik Kim, and Chul Won Choi

Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Acquired factor V deficiency is extremely rare. Here we report the case of an 88-year-old female patient who presented with hematochezia 1 month after undergoing percutaneous coronary intervention. Her laboratory results showed an extremely prolonged prothrombin time and an activated partial thromboplastin time, but neither improved after fresh frozen plasma transfusion. She was finally diagnosed with acquired factor V deficiency and successfully treated with an immunosuppressant. (Korean J Med 2017;92:480-483)

Keywords: Factor V deficiency; Blood coagulation factor inhibitors; Percutaneous coronary intervention

서 론

후천성 제5인자 결핍증은 매우 드문 질환으로[1], 파종혈 관내응고 또는 간질환이 있는 환자에서 발생할 수 있으며, 후천성 제5인자 억제 인자가 발생함으로써 발병한다. 후천성 제5인자 억제 인자는 모든 연령대에서 발생할 수 있으며, 무증상에서 치명적인 출혈까지 다양한 임상 양상으로 나타난다[2]. 이 중 80% 정도는 수술, 항생제 투여, 수혈, 악성 종양, 자가면역 질환과 같은 유발 요인과 연관되어 있다[3].

우리 나라에서는 현재까지 총 2건의 후천성 제5인자 결핍증이 보고된 바 있다[4,5]. 저자들은 경피적 관상동맥 중재술 이후 발생한 후천성 제5인자 결핍증이 스테로이드 투약을

통해 성공적으로 치료된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

88세 여자가 혈변으로 내원하였다. 1개월 전 심근경색으로 진단되어 순환기내과에서 경피적 관상동맥 중재술을 시행하였고 이후 항혈소판제를 유지하며 퇴원하였다. 입원 당시 출혈과 연관된 합병증은 없었다. 당뇨와 고혈압이 있었으며 순환기내과 입원시 만성 신부전(4기)을 진단받았다. 출혈성 질환의 가족력은 없었다.

내원하여 시행한 검사상 혈색소 5.8 g/dL, 백혈구 6,700/mm³,

Received: 2017. 4. 18
Accepted: 2017. 5. 18

Correspondence to Chul Won Choi, M.D.
Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3058, Fax: +82-2-2626-2208, E-mail: bonnie@korea.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈소판 277,000/mm³로 확인되었으며, 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)이 46.5초(참고치: 11.4-14.4), 활성화부분 트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)이 180초 이상(30.2-42.4)으로 모두 연장되어 있었다. 1개월 전 검사에서 프로트롬빈시간(PT)은 14.8초, 활성화부분 트롬보플라스틴시간(aPTT)은 31.8초이었다.

혈변의 원인을 찾기 위해 위 내시경 및 대장 내시경 검사를 시행하였으며 구불창자에서 삼출출혈이 동반된 용종이 확인되어 이에 대해 클립을 이용한 지혈술을 시행하였다. 출혈 경향이 증가되어 있어 조직검사는 시행하지 못하였으나, 복부 초음파 검사에서 악성 종양이 의심되는 소견은 없었다. 환자는 항혈소판제 투약을 즉시 중단하였고 신선냉동혈장 4단위와 비타민 K를 투약하기 시작하였다. 그러나 일주일간 매일 신선냉동혈장과 비타민 K 투약을 시행하였음에도 불구하고 프로트롬빈시간(PT) 41.8초, 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 153.8초로 교정되지 않았고 혈변도 지속되었다. 파종혈관내응고 선별 검사에서 섬유소원(fibrinogen) 449 mg/mL, 섬유소분해산물(fibrin degradation product, FDP) 7.17 ug/mL, D-dimer 1.47 ug/mL (< 0.4 ug/mL)로 파종혈관내응고에 합당하지 않은 소견이었고, 항트롬빈(antithrombin)도 77% (75-120)로 정상이었다. 말초혈액퍼마르표본(peripheral blood smear)에서 특기할 만한 소견은 관찰되지 않았다.

이에 극심하게 연장된 PT와 aPTT의 원인을 알아보기 위해 동량의 정상인 혈장을 사용하여 혼합 검사를 시행하였다. PT는 환자혈장이 42.1초, 혼합혈장이 15.4초(혼합 직후)와 34.4초(1시간 항온 후), aPTT는 환자혈장 130.2초, 혼합혈장이 44.6초(혼합 직후)와 122.8초(1시간 항온 후)로 혼합 직후 교정되었다가 시간이 지남에 따라 다시 연장되는 소견을 보였다. 트롬빈시간(thrombin time)은 20.5초(< 21초)로 정상이었다. 응고 인자들에 대한 활성도 검사 결과, V인자의 활성도만 4%로 매우 감소되어 있었으며 X인자 활성도는 47%, II인자, VII인자, VIII인자, IX인자는 정상 활성도를 보였다(Table 1). 따라서 환자에서 관찰된 PT, aPTT 연장 소견은 후천적으로 발생한 제5인자 억제 인자에 의한 것으로 판단하였다.

이에 메틸프레드니솔론을 0.5 mg/kg 용량으로 투여하기 시작하였고, 투여 3일째 aPTT가 59.7초로 감소하였으며 혈변이 멈추었다. 투여 12일째에는 PT 15.7초, aPTT 34.7초로 현저히 호전되었으며 환자는 경구 스테로이드로 약제를 전환하여 퇴원하였다. 스테로이드 투여 8주 후 PT, aPTT는 정

Table 1. Result of coagulation factor analysis

| Factors | Value (%) |
|-------------|-----------|
| Factor II | 71.0 |
| Factor V | 4.0 |
| Factor VII | 85.0 |
| Factor VIII | 130.0 |
| Factor IX | 126.0 |
| Factor X | 47.0 |

상화되었으며, 제5인자 역시 68%로 회복되었다. 현재 스테로이드는 감량 후 중단하였으며, 환자는 특이 소견 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

응고 인자 중 제5인자는 2,224개의 아미노산으로 구성된 단백질로 간에서 합성되며 이 중 1/4 정도는 거대핵세포(megakaryocyte) 내에 존재한다[1]. 제5인자는 특징적인 단백질 영역(A1-A2-B-A3-C1-C2)을 가지고 있는데, 이는 1번 염색체의 장완에 위치한 F5 유전자에 의해 합성된다. F5 유전자는 구리 산화 효소계와 연관되어 있으며 제8인자 및 세룰로플라스민과 매우 유사한 구조를 보인다. 다른 응고 인자와 달리 제5인자는 효소의 도움 없이 활성이 가능하며, 주된 기능은 혈소판 막 표면에서 프로트롬빈분해소 중합체(FVa-FXa)의 보조 인자로 작용하여 프로트롬빈을 트롬빈으로 활성화시키는 것이다[6].

선천성 제5인자 단독 결핍증은 이형접합체의 경우 1:1,000, 동종접합체의 경우 1:1,000,000의 비율로 매우 드물게 발생하며 상염색체 열성으로 유전된다. 후천성 제5인자 결핍증 역시 1955년부터 2011년까지 문헌에서 보고된 사례가 150여 건 정도인 희귀한 질환으로[1], 제5인자 억제 인자로 인해 발병한다. 1958년 이후 문헌으로 보고된 후천성 제5인자 결핍증은 총 83건이며, 그중 우리 나라에서 발생한 증례는 2건이다. 저자들은 현재까지 보고된 후천성 제5인자 결핍증의 임상 소견을 정리해 보았다(Table 2) [3-5,7,8]. 대부분의 경우 다양한 유발 요인과 연관되어 있으나 약 20%에서는 유발 인자가 확인되지 않아 특발성으로 분류된다. 유발 요인으로는 악성 종양, 자가면역 질환, 수술, 항생제(β -lactam 계열, aminoglycoside 계열) 등이 알려져 있다[3].

후천성 제5인자 결핍증은 모든 연령대에서 발생할 수 있으며, 무증상에서 치명적인 출혈까지 다양한 임상 양상으로 나타난다. 가장 흔한 출혈 부위는 위장관 및 비뇨생식기, 호

Table 2. Clinical characteristics of patients with acquired factor V deficiency

| Total (n = 83) | Value |
|---------------------------|-----------|
| Gender | |
| Male | 57 (68.7) |
| Female | 26 (31.3) |
| Bleeding symptoms | |
| Asymptomatic | 17 (20.5) |
| Symptomatic | 66 (79.5) |
| Hematuria | 22 (26.5) |
| Gastrointestinal bleeding | 17 (20.5) |
| DIC | 12 (14.5) |
| Post-operative bleeding | 11 (13.3) |
| Muscle hematoma | 7 (8.4) |
| Nasopharyngeal bleeding | 10 (12.0) |
| Cerebral hemorrhage | 5 (6.0) |
| Associated factor | |
| None | 16 (19.3) |
| Surgery | 25 (30.1) |
| Antibiotics | 37 (44.6) |
| Aminoglycosides | 13 (15.7) |
| β-lactam | 20 (24.1) |
| Malignancy | 11 (13.3) |
| Gastrointestinal | 6 (7.2) |
| Gynecologic | 3 (3.6) |
| Infection | 5 (6.0) |
| Autoimmune disease | 7 (8.4) |
| Valproic acid | 1 (1.2) |
| Treatment | |
| Steroid | 43 (51.8) |
| FFP | 39 (47.0) |
| Platelet concentrates | 19 (22.9) |
| Vitamin K | 15 (18.1) |
| IVIG | 11 (13.3) |
| Outcome | |
| Remission | 53 (63.9) |
| Spontaneous remission | 12 (14.5) |
| Persistence/death | 30 (36.1) |

Values are presented as number (%).

DIC, disseminated intravascular coagulation; FFP, fresh frozen plasma; IVIG, intravenous immunoglobulin.

흡기이며 제5인자 활성도가 낮을수록 출혈 경향이 높아지는 것으로 알려져 있다[3].

PT와 aPTT가 동시에 연장되어 있으면서 혼합 검사상 교정되지 않고, 제5인자의 활성도가 감소되어 있는 경우 제5인자 결핍증을 의심할 수 있다. 제5인자 억제 인자의 경우 정량 검사로 Bethesda assay를 이용하는데[9] 본원에서는 검사가 불가능하여 시행하지 못하였다. 그러나 환자는 제5인자 결핍증에 합당한 소견을 나타냈으며 스테로이드 투약 이후 뚜

렷한 호전을 보인 것 또한 제5인자 억제 인자로 인한 후천성 제5인자 결핍증의 진단에 무리가 없을 것으로 판단한다.

후천성 제5인자 결핍증은 그 희귀성으로 인해 정립된 치료 지침은 없으나, 증상이 없을 경우 치료는 필요하지 않다. 의심되는 유발 인자는 즉시 제거하고, 출혈 증상이 있을 경우 그 중증도에 따라 치료한다[1]. 제5인자 단독 제제가 없기 때문에 제5인자 보충을 위해 신선동결혈장 또는 활성화 프로트롬빈복합체 등의 제제를 투약하며, 제5인자 억제 인자를 제거하기 위해 혈장교환술을 시행하거나 억제 인자 생성을 저해하기 위해 스테로이드, 면역글로불린, 사이클로포스파미드 등의 면역억제제를 사용할 수 있다[3]. 최근에는 rituximab을 사용한 증례에서 우수한 치료 성적이 보고되었다[10].

우리나라에서 보고된 후천성 제5인자 결핍증의 증례는 총 2건이다. 첫 번째 증례는 췌장암 수술을 받은 환자에서 발생하였으며 후천성 제5인자 억제 인자가 확인되었고[4], 두 번째 증례는 뚜렷한 유발 요인 없이 발생한 후복막강 출혈로 진단된 환자로 후천성 제5인자 억제 인자는 확인되지 않았으나 면역억제요법을 통해 성공적으로 치료하였다[5].

본 증례에서는 내원 4주 전 심근경색으로 입원하였을 때 환자의 응고 검사 결과가 정상이었으므로, 당시에 투약된 약제 또는 처치가 제5인자 억제 인자를 유발하였을 것으로 추측할 수 있다. 순환기내과 입원 당시 항생제를 투약하지 않았으며, 새롭게 진단된 만성 신부전 외에 악성 종양이나 자가면역 질환은 확인되지 않았다. 심근경색 이후 투약하기 시작한 항혈소판제는 혈변으로 잠시 중단하였다가 재개하였으며 응고 인자 이상은 재발하지 않았다. 또한 환자는 앞서 입원 중 빈혈에 대해 적혈구 1단위를 수혈받았으며, 적혈구생성 자극제(erythropoiesis-stimulating agent)를 1회 투약하였다. 이후 혈변으로 만성 신부전이 악화되면서 혈액 투석을 시작하였고, 퇴원 이후에도 투석 중 반복적으로 적혈구 수혈 및 적혈구생성 자극제 투약을 시행하였으나 역시 응고 인자 이상은 재발하지 않았다. 따라서 이전 입원시 시행한 경피적 관상동맥 중재술이 제5인자 억제 인자 유발과 연관되어 있을 가능성을 생각할 수 있다. 의심되는 약제로는 당시 사용된 약물 방출 스텐트(drug eluting stent) 또는 시술 부위의 지혈에 이용된 생체 흡수형 지혈기구(bioabsorbable vascular closure device)가 원인이 될 수 있을 것으로 생각된다. 저자들이 아는 범위 내에서 경피적 관상동맥 중재술과 연관되어 발생한 후천성 제5인자 결핍증에 대한 보고는 본 증례가 최초이다.

환자는 지금까지 보고되었던 제5인자 억제 인자의 선형 요인들과 관련된 병력은 없었으나 경피적 관상동맥 중재술 이후 명확한 응고 장애를 일으켰다. 환자의 응고 장애는 제5인자 억제 인자와 연관된 후천성 제5인자 결핍증에 합당한 소견을 보였으며, 신선냉동혈장 수혈에 반응하지 않았지만 스테로이드 단독요법에 좋은 반응을 보였다. 이에 후천성 제5인자 결핍증의 발생에 이전에 알려진 약물 및 병력 이외에도 경피적 관상동맥 중재술 또한 연관 가능성이 있음을 시사하는 첫 번째 사례로서 본 증례를 보고하는 바이다.

요 약

본 증례의 경우 1개월 전 심근경색으로 치료를 받았던 환자로, 혈변으로 내원하여 후천성 제5인자 결핍증을 진단받았으며, 제5인자 억제 인자 형성의 원인으로는 이전 입원시 시행한 경피적 관상동맥 중재술이 의심된다. 환자는 신선냉동혈장 수혈에 반응하지 않았지만, 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보였으며 현재 스테로이드 투약을 중단한 채 경과 관찰 중 재발 소견은 확인되지 않고 있다. 이에 경피적 관상동맥 중재술 이후 발생한 후천성 제5인자 결핍증의 첫 번째 증례로 보고하는 바이다.

중심 단어: 제5인자 결핍; 혈액 응고 인자 억제 인자; 경피적 관상동맥 중재술

REFERENCES

1. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:160-166.
2. Favaloro EJ, Posen J, Ramakrishna R, et al. Factor V inhibitors: rare or not so uncommon? A multi-laboratory investigation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:637-647.
3. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:449-457.
4. Kim SY, Kim HK, Kim SW, Cho HI. A case of acquired factor V inhibitor. *Korean J Hematol* 2008;43:190-193.
5. Ha SH, Kim JH, Jang SY, Hwang JA, Sohn HJ, Yeon JW. A case of acquired factor V deficiency treated with corticosteroids and cyclophosphamide. *Korean J Med* 2012;82:105-109.
6. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1311-1320.
7. Ahmadinejad M, Roushan N, Nader R. Acquired factor V inhibitor developing in a patient with esophageal squamous cell carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:97-99.
8. Rief P, Hackl G, Hafner F, et al. Venous thromboembolism in a patient with persistent inhibitor to coagulation factor V - a case report. *Clin Chem Med* 2016;54:e269-e271.
9. Knöbl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:305-318.
10. Navarrete M, van der Meer F, Damiani G, Diaz A, Eikenboom J. The use of rituximab therapy in patients with acquired factor V inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87:826-827.