

신증후군 환자에서 병발한 간문맥 혈전증 및 급성 췌장염 1예

을지대학교 의과대학 을지대학교병원 내과

김낙민 · 유지형 · 성우경 · 윤수아 · 정진욱 · 신종호 · 방기태

A Case of Acute Pancreatitis: Portal Vein Superimposed Thrombosis in a Nephritic Syndrome Patient

Nak Min Kim, Ji Hyung Yoo, Woo Kyung Sung, Su A Yun, Jin Uk Jeong, Jong Ho Shin, and Ki Tae Bang

Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Nephrotic syndrome is characterized by hypercoagulability and thrombosis of the renal and deep veins. We describe a case of unusual thrombosis in the portal and superior mesenteric veins of a 41-year-old female, admitted for treatment of abdominal pain, who simultaneously presented with nephrotic syndrome and acute pancreatitis. Laboratory analysis revealed hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and proteinuria. Abdominal computed tomography revealed acute pancreatitis, thrombosis at the portal and superior mesenteric veins, and ischemic changes in the colon and small intestines. Anticoagulation therapy was started immediately. Abdominal pain was subsequently reduced and the ischemic lesion disappeared. Warfarin use could not be terminated immediately. Empirical steroid therapy commenced without a kidney biopsy. Complete remission occurred after 4 weeks. Following warfarin cessation, a kidney biopsy was performed, confirming the diagnosis of minimal change disease. (Korean J Med 2015;88:212-217)

Keywords: Nephrotic syndrome; Pancreatitis

서 론

신증후군은 과응고성 상태로 인해 신정맥, 폐동맥 등의 주요 혈관에 혈전증을 유발할 수 있는 질환으로 동맥과 정맥 모두에서 발생할 수 있으나 정맥에서 발생 빈도가 더 높다고 알려져 있다[1]. 과응고 경향은 혈액 응고 기전과 섬유소 분해 기전, 혈소판 기능 변화 등으로 인해 나타날 수 있다[2].

신증후군 환자에서 간문맥과 상대정맥에 혈전증이 발생한 경우는 매우 드문 것으로 보고되고 있다.

급성 췌장염은 염증성 질환으로 흔히 급성 복통, 오심, 구토, 소화장애 등을 유발하는 질환이다. 발생 원인으로는 담석, 술이 가장 흔하다. 고중성지방 혈증 또한 급성 췌장염을 유발할 수 있다[3]. 고중성지방 혈증의 원인은 원발성과 이차성으로 나눌 수 있는데 원발성 고중성지방 혈증은 유전적

Received: 2014. 4. 3

Revised: 2014. 6. 30

Accepted: 2014. 7. 30

Correspondence to Ki Tae Bang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, 95 Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-611-300, Fax: +82-42-259-1162, E-mail: starryroom@eulji.ac.kr

Copyright © 2015 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.

결함으로 인한 경우가 흔하고 이차성 고중성지방 혈증은 당뇨, 비만, 술, 갑상선 기능저하증, 신증후군 등에 의해 발생한다[4]. 신증후군은 고중성지방 혈증을 유발하지만 이제까지 신증후군에 의한 고중성지방 혈증으로 인한 급성 췌장염 발생을 보고한 증례는 없었으며 또한 간문맥과 상장간막 정맥 혈전증이 함께 발병한 경우는 없었다. 이에 본 저자들은 지금까지 보고되지 않았던 신증후군과 동시에 병발한 췌장염 그리고 흔하게 발생하지 않는 간문맥과 상장간막 정맥 혈전증 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

4일 전부터 목직한 양상의 상복부 통증이 있어 경과를 지켜보던 중 통증이 악화되어 입원한 41세 여자 환자로 특이 과거력은 없었다. 흡연, 음주력은 없으며 가족력상 특이소견은 없었고 평소에 복용하던 약물도 없었다. 입원 당시 진찰 소견상 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.5°C였고 급성 병색을 보였다. 복부에는 상복부에 압통이 있었으며 양 하지에 부종이 관찰되었고 체중은 최근 2주간 6 kg 증가하였다.

혈액 검사에서 백혈구 9,540/mm³ (중성구 67.8%), 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 213,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사상 혈액 요소 질소 10 mg/dL, 크레아티닌 0.61 mg/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, AST 24 IU/L, ALT 23 IU/L, 총 빌리루빈 0.93 mg/dL, 총 단백 6.1 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 칼슘 8.5 mg/dL, 인산염 3.6 mg/dL, 총 콜레스테롤 350 mg/dL, lactate dehydrogenase 429 IU/L, amylase 42 U/L, lipase 15 IU/L였다. 요 검사에서 pH 6.5, 비중 1.015 이상, 단백 4(+), 백혈구 1-4/HPF, 적혈구 1-4/HPF였고 1회 순간 요 분석 검사상 단백/크레아티닌 비는 > 1.612 mg/mg이었으며 흉부 단순 X-선 검사에서 특이소견은 없었고 심전도는 정상 동율동을 나타내고 있었다. 복부 전산화 단층촬영을 시행한 결과 Balthazar grade D의 췌장염이 관찰되었다(Fig. 1A and 1B). 간문맥과 상장간막 정맥에 혈전이 보이며(Fig. 1C and 1D) 근위부 공장을 제외한 대부분의 소장, 대장에 허혈성 변화가 동반되었다. 환자의 간문맥과 상장간막 정맥 혈전의 원인 감별을 위해 추가 검사를 시행했다. 항트롬빈 III 69.22%, protein C 활성도 112%, protein S 활성도 70%, 호모시스테인 7.6 umol/L, 항인지질

IgG 2.3 GPL/mL, 항인지질 IgM 1.6 MPL/mL, 항카르디올리핀 IgG 음성, 항카르디올리핀 IgM 음성, 루프스항응고 항체 음성, 항플라스민 127이었다. 환자는 평소 술, 약, 건강식품 등을 먹지 않았으며 다른 특이 과거력은 없었다. 따라서 급성 췌장염의 원인 감별을 위해 추가 검사를 시행했다. 중성지방은 205 mg/dL, high density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤 52 mg/dL, low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤 178 mg/dL였다. 그러나 환자가 이틀간 금식한 후 시행한 혈액 검사이므로 중성지방 측정에 대한 정확성이 떨어진다고 판단된다. 갑상선 기능 검사 결과 T3 109 ng/dL, free T4 1.03 ng/dL, thyroid stimulating hormone 2.11 uIU/mL였다. 여러 검사를 종합한 결과 환자는 급성 췌장염, 간문맥, 상장간막 정맥 혈전으로 진단되었다. 신증후군을 생각할 수 있는 상황이었지만 의심하지 못했다. 금식과 수액 치료를 하며 동시에 헤파린을 통해 항응고 치료를 시작했고 이후 장허혈 소견 및 상복부 통증이 호전되었으며, 이뇨제 사용 후 전신부종이 호전되었고 체중은 5 kg 감소하였다. 이후 퇴원하여 와파린을 복용하며 외래에서 경과를 관찰했다. 외래에서 경과를 관찰한 지 6개월 후 시행한 검사 결과 총 콜레스테롤은 355 mg/dL, 중성지방은 1,209 mg/dL였으며 상복부 통증이 재발해 입원하였다.

당시 진찰 소견상 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 82회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.9°C였고 급성 병색을 보였다. 복부에는 상복부에 압통이 있었으며 양 하지에 부종이 관찰되었고 체중은 최근 1주간 3 kg 증가되었다. 혈액 검사에서 백혈구 10,470/mm³ (중성구 88.2%), 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 222,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사상 혈액 요소 질소 17 mg/dL, 크레아티닌 0.68 mg/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, AST 14 IU/L, ALT 12 IU/L, 총 빌리루빈 1.39 mg/dL, 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 칼슘 8.0 mg/dL, 인산염 3.3 mg/dL, 총 콜레스테롤 343 mg/dL, amylase 189 U/L, lipase 272 IU/L였다. 요 검사에서 pH 5.5, 비중 1.025 이상, 단백 4 (+), WBC 1-4/HPF, RBC 1-4/HPF, 1회 순간 요 분석 검사상 단백/크레아티닌 비는 > 1.321 mg/mg, 24시간 요단백은 3.1 g/day였다. 단백뇨, 저알부민 혈증, 고지혈증, 부종이 있어 신증후군으로 판단되었지만 와파린 복용을 중단할 수 없어 조직 검사는 시행하지 못했고 조직 검사 없이 경험적으로 prednisolone 60 mg을 투여하기 시작했다. 금식과 수액 치료를 통해 췌장염은 호전되었고 치료 4주 후 외래에서 시행한 추적 관찰상 전신 부종은 호전되었으며 혈액 검사상 총

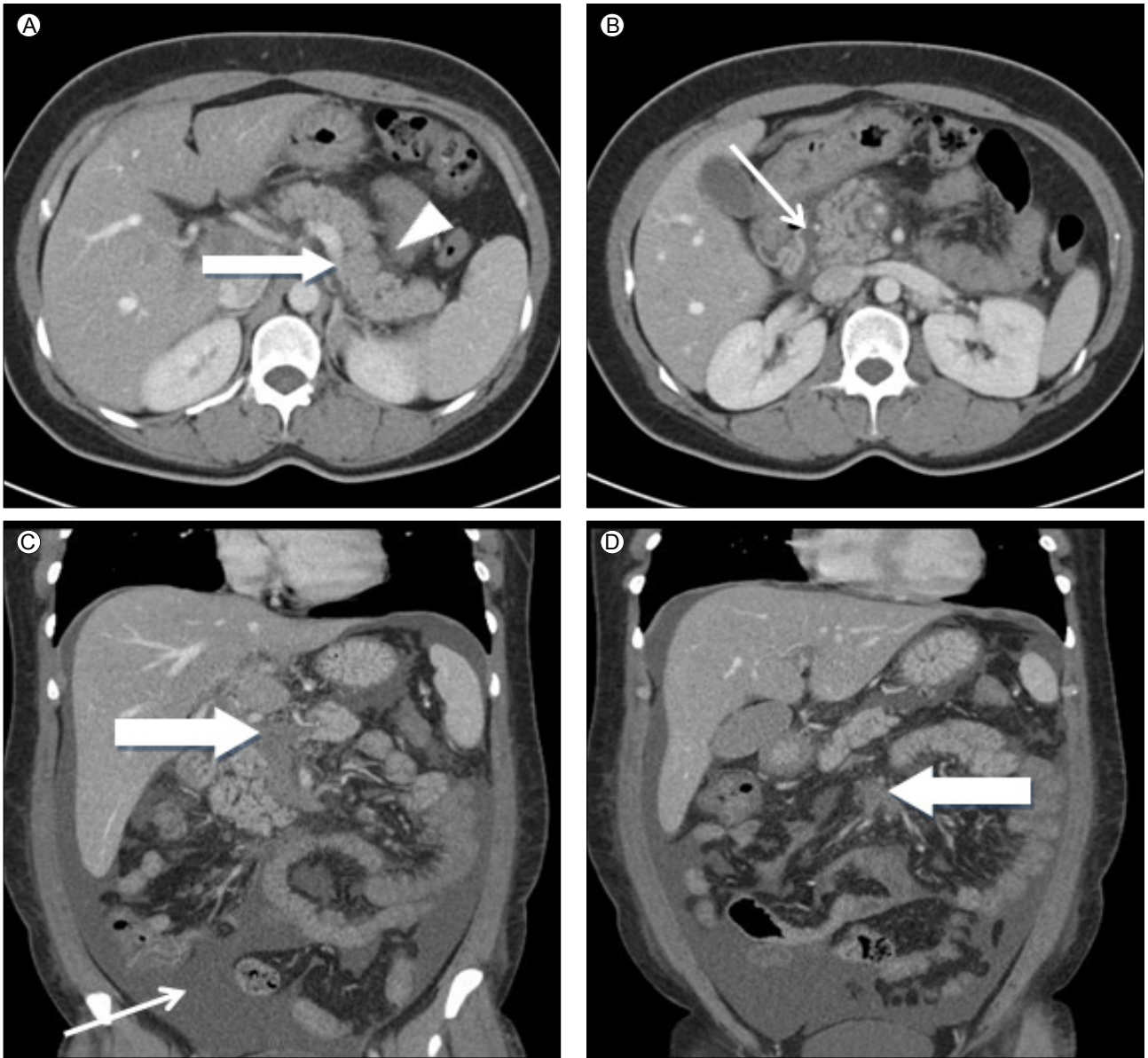


Figure 1. Abdominal post-contrast enhanced computed tomography (CT). (A) A whole edematous pancreas (thick arrow) with peri-pancreatic fat infiltration (arrow head) was detected. (B) Fluid collection (thin arrow) was observed around the head of the pancreas; CT grade IV acute pancreatitis was indicated. (C) Portal vein thrombosis (thick arrow) and ascites (thin arrow) were detected. (D) Superior mesenteric vein thrombosis (thick arrow) was observed.

단백 6.1 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, 총 콜레스테롤 181 mg/dL였고 요 검사에서 pH 5.5, 비중 1.025 이상, 단백(-), 1회 순간요 분석 검사상 단백/크레아티닌 비는 0.049 mg/mg이었다. 단백뇨, 저알부민 혈증은 호전되었으며 완전 관해 상태인 것으로 보였다. 이후 추적 관찰 중 와파린 복용 18개월 후 간문맥과 상장간막 정맥 주위로 결가지 혈관이 발생하여(Fig. 2) 와파린 복용을 중단해도 재발 가능성이 낮다고 판단해 와

파린 중단 후 조직 검사를 시행했다. 조직 검사상 미세 변화신증으로 진단할 수 있었고(Fig. 3A and 3B) 현재 외래에서 완전 관해 상태로 추적 관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 상복부 통증을 주소로 응급실을 내원한 환자에

서 급성 췌장염과 간문맥, 상장간막 정맥 혈전이 발견되었으며 진단 검사상 단백뇨, 저알부민 혈증, 고지혈증을 보여 신증후군을 의심했고 신장 조직 검사 결과 신증후군이 진단된 증례이다.



Figure 2. Abdominal computed tomography at the 2-year follow-up (post-enhancement). The main portal vein was obliterated and multiple collateral veins were observed (thick arrow).

급성 췌장염의 가장 흔한 발병 원인은 술과 담석이다. 그 외에 외상, 췌관 폐쇄, 감염, 유전적 요인, 고중성지방 혈증, 고칼슘 혈증 등이 원인이 될 수 있다[3]. 이제까지 신증후군에 의한 급성 췌장염 발생 증례가 보고된 적은 없다.

신증후군에 의한 급성 췌장염의 병인은 고중성지방 혈증에 의한 이차적인 것으로 사료된다. 고중성지방 혈증에 의해 급성 췌장염이 발생하는 기전은 아직 불확실하지만 몇몇 연구자들은 두 가지 가설을 제기하고 있다. 중성지방과 유리 지방산이 췌장에 부종을 일으켜 발생한다는 가설과 중성지방을 포함한 리포 단백질이 췌장의 모세혈관 순환을 막아 허혈을 야기해 급성 췌장염이 유발된다는 가설이다[5].

신증후군 환자에서 혈전증의 발생 빈도는 8-33%로 알려져 있으며 소아보다는 성인에서 더 잘 발생하고 정맥과 동맥 어느 혈관에서나 발생할 수 있으나 신정맥과 하지 심부정맥 등 주로 정맥에서 발생한다. 신증후군에서 혈전증의 발생 기전은 알부민 농도의 감소와 LDL 콜레스테롤의 증가로 인한 혈소판의 과응집 경향과 factor I (fibrinogen), V, VII, VIII, von Willebrand, factor, X, XIII의 생성 증가에 의한 혈액의 과응고 경향, antithrombin III와 free protein S의 감소, protein C의 증가이다. 일반적으로 저알부민 혈증이 심할수록 혈액 응고 인자 생성의 증가와 혈소판 과응집 경향에 의해 혈전증이 발생할 확률이 높다고 알려져 있다[6]. 하지만 본 증례에서는 저알부민 혈증이 심하지 않음에도 간문맥과 상장간막 정맥에 광범위한 혈전을 보이고 있다. 이는 간문맥과

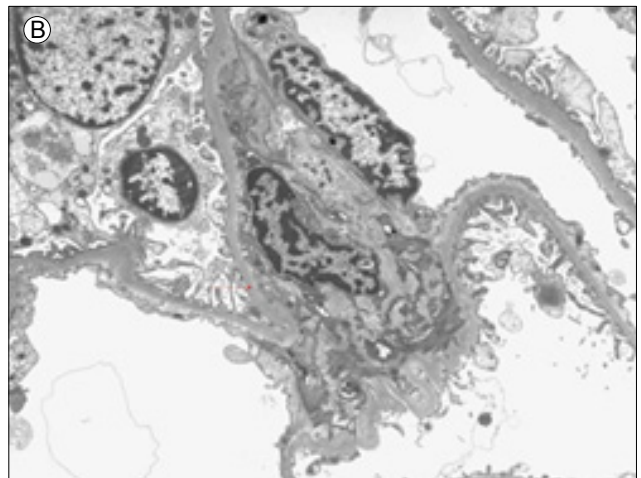
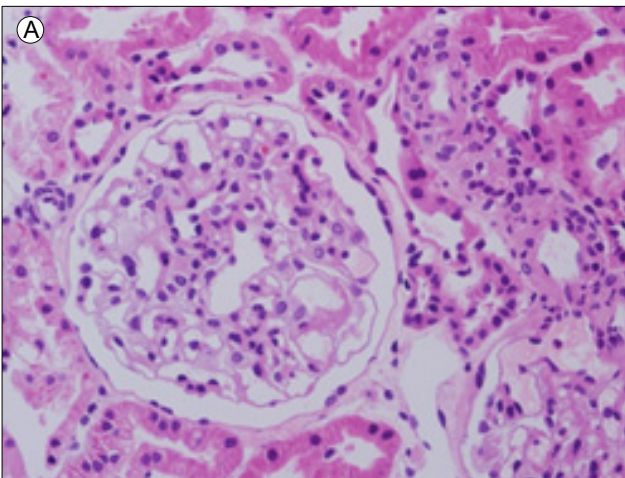


Figure 3. Renal histologic findings. (A) No detectable histologic abnormalities were detected on photomicrography (H&E stain, 400×). (B) Ultrastructural examination revealed focal foot process effacement and focal microvillus transformation of visceral epithelial cells, with small electron-dense deposits in paramesangial regions (electron microscope, 3,000×).

상장간막 정맥의 광범위한 혈전이 신증후군에 의해서만 발생했다기보다는 급성 췌장염도 영향을 줬다고 사료된다.

급성 췌장염 환자에서 간문맥, 상장간막 정맥, 비장 정맥에 혈전이 발생하는 유병률은 24%라고 한다. 급성 췌장염에서 혈전이 발생하는 기전은 불확실하지만 췌장에서 생성된 단백 분해 효소가 주변의 동맥과 정맥에 직접적인 영향을 주어 발생한다는 가설과 췌장염에 의한 미세 혈관의 손상이 영향을 주어 발생한다는 가설이 있다[7].

간문맥 혈전증의 발생 원인은 전신적 원인과 국소적 원인으로 나눌 수 있다. 전신적인 원인으로는 protein C, S 결핍, antithrombin III 결핍, factor V Leiden 유전자 변이, prothrombin 유전자 변이, 복강 내 혹은 원위부 암, 항인지질 증후군, 임신 혹은 피임약 복용, 골수 증식성 질환, 고호모시스테인 혈증, 발작성 야간혈색소 뇨증 등이 있다.

국소적인 원인으로는 복강 내 염증성 질환인 급성 충수염, 소화성 궤양에 의한 천공, 급성 췌장염, 급성 담낭염, 대장 계실염, 염증성 장염 등과 선천성 장회전 이상, 복강 내 수술 후 합병증, 장관막 정맥염, 제대정맥염 등이 있다[8,9].

위와 같은 원인들이 간문맥 혈전증을 유발할 수 있으며 하나가 아닌 두 가지 원인이 중복되어 작용할 수 있다. 본 증례의 경우 신증후군과 급성 췌장염이 모두 간문맥 혈전증의 원인이 되었을 수 있다.

간문맥 혈전증은 증상의 발현 시간에 따라 급성과 만성으로 나눌 수 있다. 내원일을 기준으로 증상 발생이 60일 이내면 급성, 60일 이후면 만성이라고 한다. 급성 간문맥 혈전증은 위통, 오심, 발열을 야기할 수 있고 장관막 경색이 있는 경우 증상은 더 심할 수 있다. 비특이적인 증상으로 설사, 오심, 체중 감소, 복부 팽만이 있을 수 있고 이는 만성 간문맥 혈전증에서도 동반될 수 있다[10].

위 증례의 경우 내원 4일 전부터 발생한 상복부 통증을 주소로 내원한 자로 이번 상복부 통증 발생 전에는 복통, 오심, 체중 감소, 설사 등의 증상이 없었으므로 급성 간문맥 혈전증으로 추정할 수 있었다.

간문맥 혈전증의 치료 방법으로는 국소 혈전 용해술, 방사선 중재 혹은 개복 수술에 의한 기계적 혈전 제거술, 문맥단락술, 항응고 요법 등이 있다. 하지만 많은 증례를 전향적으로 비교하여 발표된 연구 결과가 없고 각 임상 센터에서 소수의 증례를 발표한 것이 대부분이라 어떤 것이 우월한 방법인지는 각각의 경우에 따라서 판단할 수밖에 없다는 제한

점이 있다[8].

위 증례와 같은 간경변이 없는 급성 문맥 혈전증 환자에서는 조기에 항응고제를 투여하여 만성 문맥 혈전증으로 진전되어 문맥 고혈압이 발생할 수 있는 가능성을 차단해야 하며, 문맥 혈전이상이 장관막 정맥으로 확장되어 장허혈 및 장괴사에 빠지게 되는 일이 생기지 않도록 해야 한다. 항응고제 투여의 기간은 보통 3-6개월간 혈전의 완전 용해와 문맥 개통이 이루어질 때까지의 투여가 권장되나 과혈전 생성 성향이 있는 환자의 경우는 출혈 등의 위험 요소가 없는 한 가능하면 계속적인 투여가 이루어져야 한다[8].

요 약

본 증례는 미세 변화성 신병에 의해 재발성 급성 췌장염과 간문맥, 상장간막 정맥 혈전증이 신증후군에 병발한 41세 여자 환자의 사례이다. 미세 변화성 신증에 대한 스테로이드 치료 후 췌장염이 재발하지 않았고 이차적으로 간문맥과 상장간막 정맥에 혈전 진행이 예방된 증례이다. 따라서 갑자기 발생한 문맥 혈전 및 갑작스럽게 발병한 급성 췌장염의 경우 신증후군도 하나의 원인으로 고려해야 할 것으로 판단된다. 또한 신증후군과 급성 췌장염이 동반된 환자에서 간문맥과 상장간막 정맥 혈전이 발생할 수 있고 이로 인해 허혈성 장염이 동반될 수 있다는 교훈을 주는 증례이다. 원인 미상의 급성 췌장염과 간문맥, 상장간막 정맥 혈전증이 신증후군에 의해서도 발생할 수 있으므로 빠른 신장 생검과 컴퓨터 단층촬영을 통해 정확한 진단과 치료가 환자의 예후를 좋게 만들 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 신증후군; 췌장염

REFERENCES

1. Woolf AS, Street PR, Walmsley KM, Cohen SL. Portal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:581-582.
2. Ahn BM, Lee DH, Oh SE, et al. A case of aortic thromboembolism and fresh nephrotic syndrome. *Korean J Med* 2010;79:577-582.
3. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24nd ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2012.
4. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.

5. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case based review. *World J Gastroenterol* 2006;12:7197-7202.
6. Kwon HS, Shin AY, Lee HY, et al. A case of minimal change nephrotic syndrome presented as portal vein thrombosis and acute renal failure. *Korean J Nephrol* 2011;30:399-403.
7. Mendelson RM, Anderson J, Marshall M, Ramsay D. Vascular complication of pancreatitis. *ANZ J Surg* 2005;75:1073-1079.
8. Chung KY. Portal vein thrombosis. *Korean J Vasc Endovasc Surg* 2011;27:97-102.
9. Choi BK, Yang SH, Suh KH, et al. A case of portal vein thrombosis by protein C and S deficiency completely recanalized by anticoagulation therapy. *Chonnam Med J* 2011;47:185-188.
10. Ferguson JL, Hennion DR. Portal vein thrombosis: an unexpected finding in a 28-year-old male with abdominal pain. *J Am Board Fam Med* 2008;21:237-243.