

## 파중혈관내응고, 뇌경색, 급성 호흡부전으로 발현된 파국성 항인지질증후군

한림대학교 의과대학 내과학교실

손경민 · 윤종우 · 박인일 · 양하나 · 김병호 · 최명진 · 구자룡

### Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with disseminated intravascular coagulation, cerebral infarction, and acute respiratory distress syndrome

Kyoung Min Sohn, M.D., Jong Woo Yoon, M.D., In Il Park, M.D., Ha Na Yang, M.D.,  
Byoung Ho Kim, M.D., Myung Jin Choi, M.D. and Ja Ryong Koo, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea*

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder characterized by a combination of arterial or venous thrombosis and recurrent fetal loss accompanied by elevated titers of antiphospholipid antibodies. Catastrophic APS is a small subset of APS, characterized by widespread systemic thrombotic disease with multiorgan failure. The diagnosis of catastrophic APS may be difficult, predominantly due to its frequently atypical presentation. In the present work, we describe a case of a 68-year-old male who presented with cerebral infarction, disseminated intravascular coagulation (DIC), and acute respiratory distress syndrome. The patient was successfully treated with anticoagulants, antibiotics, and steroid therapy. Physicians should be aware of the possibility of this syndrome as a cause of DIC with thrombotic disease because prompt recognition is essential for effective treatment. (Korean J Med 77:S157-S161, 2009)

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome; Disseminated intravascular coagulation; Acute respiratory distress syndrome

#### 서 론

항인지질증후군(antiphospholipid syndrome)은 혈청 항인지질 항체에 의한 혈전증, 습관성 자연유산 및 혈소판 감소 같은 다양한 임상증상을 특징을 하며 동반질환 유무에 따라 원발성 항인지질증후군과 전신성홍반성루프스 및 다른 자가면역 질환에 병발하는 이차성 항인지질증후군으로 분류

된다<sup>1)</sup>. 이러한 항인지질 증후군 중 특히 3개 이상의 장기에 미세혈관 혈전증이 발생하여 다발성 경색, 신부전, 호흡부전 및 중추신경 장애와 같은 파국적 임상양상을 보이는 경우 고전적인 항인지질증후군에 비해 예후가 나쁘고 다른 치료적 접근이 필요하여, 파국성 항인지질증후군(catastrophic antiphospholipid syndrome)으로 따로 정의하고 있다<sup>2)</sup>. 국내에서는 1994년 이 등이 항인지질증후군의 임상양상에 대해 처

• Received: 2008. 8. 2

• Accepted: 2008. 9. 16

• Correspondence to Ja Ryong Koo, M.D., Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University, 153 Kyo-dong, Chuncheon 200-704, Korea E-mail: jrkooh@hallym.ac.kr

음으로 보고하였고<sup>3)</sup>, 1996년 김 등은 국내에서의 원발성 항인지질증후군 7예의 임상양상을 분석하여 보고하였으며<sup>4)</sup>, 1999년 도 등이 파국성 원발성 항인지질증후군 1예를 보고한바 있다<sup>5)</sup>.

혈전증이 대부분 한 개의 장기에서만 발생되며 다른 장기 에 추가로 발생하더라도 수개월에서 수년간에 걸쳐서 발생하는 항인지질증후군에 비하여, 파국성 항인지질증후군은 동시에 여러 장기에서 다발성으로 혈전증이 발생하게 되고 이러한 급격한 전신적인 과응고상태의 결과 파종혈관내응고가 약 25%에서 발생 할 수 있으며, 이 경우 특히 예후가 불량한 것으로 보고되고 있다<sup>6)</sup>.

고전적인 파종혈관내응고는 조직 트롬보플라스틴의 방출, 혈관내피세포의 손상들에 의해 응고인자의 활성화를 촉진시켜 광범위하게 혈관 내에 혈액응고가 생성되는 질환으로 혈액응고인자와 혈소판의 소비가 많아지고 출혈이 일어나며 미세 순환계의 혈전성 폐쇄에 따른 조직의 괴사와 다발성 장기 기능부전이 일어나는 상태를 말한다<sup>7)</sup>. 이는 그 자체로 질병이 아니라 감염, 심각한 외상, 암 그리고 산과적 질환 등에 연관되어 발생하는 이차적 현상이라 할 수 있으며 기저 질환의 치료, 특히 감염과 동반된 경우 적절한 항생제 치료가 필수적이다.

그러나 파종혈관내응고가 파국성 항인지질증후군에서 병발한 경우 고전적인 파종혈관내응고와는 다르게, 항응고제와 함께 스테로이드 같은 면역억제제나 혈장 여과술 등이 치료효과가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>1,8)</sup>. 따라서 임상적으로 파종혈관내응고가 의심될 때 감염에 대한 치료가 가장 중요한 고전적인 파종혈관내응고와 면역억제제를 사용해서 치료해야 하는 파국성 항인지질증후군에 동반된 파종혈관내응고를 구분하는 것이 임상적으로 중요할 것이다.

저자들은 감염증으로 내원하여 추후 병발된 파종혈관내응고를 치료 중 뇌경색, 급성 호흡곤란증후군, 위출혈, 다발성 장기부전 등의 임상양상을 보였던 환자에서 파국성 항인지질증후군을 진단 후 면역억제제인 스테로이드 치료로 회복된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 68세 남자

**주 소:** 전신쇠약 및 열감

**현병력:** 내원 1개월 전부터 전신쇠약, 식욕부진을 호소하

다 내원 3주 전 우상복부 통증, 고열, 오한 등으로 내원하여 재발성 담관염 진단하에 항생제 치료 후 퇴원하였다. 이후 증상 호전되었다가 내원 1주 전부터 다시 전신쇠약, 열감 등 발생하여 내원하였다.

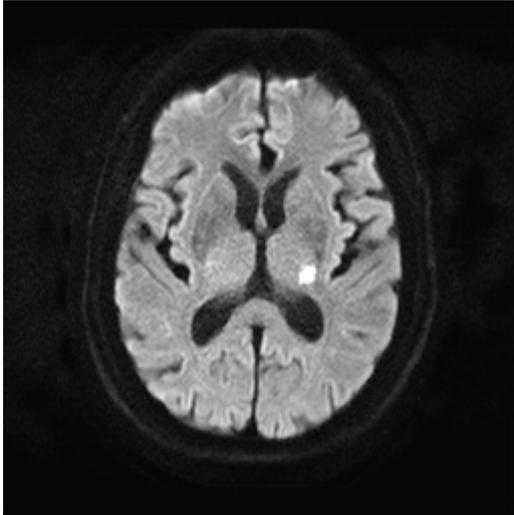
**가족력:** 특이사항 없음.

**과거력:** 4년 전 당뇨 및 고혈압을 진단받았으며, 3년 전 뇌졸중에 의한 우측 편마비 발생하여 치료 중이었다. 2년 전 총 담관 내 결석에 의한 담관성 췌장염으로 역행성 내시경적담췌관조영술 시행받은 병력이 있었다.

**진찰 소견:** 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박은 분당 72회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 38.4°C였다. 피부 검사에서 특이 소견은 없었고, 공막의 황달과 결막의 빈혈 소견은 관찰되지 않았다. 흉부청진에서 특이소견은 없었고, 복부 검사에서 장음은 정상이었으나 우상복부에 압통을 호소하였다. 간비종대 소견은 보이지 않았고 갈비척추각 압통도 없었다. 신경학적 검사에서 우측 상하지에 감각 및 운동기능 저하 소견을 보였다.

**검사실 소견:** 내원 당시 실시한 일반혈액 검사에서 백혈구 6,960/mm<sup>3</sup> (호중구 78.9%, 림프구 9.9%, 단핵구 7.1%), 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 404,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈시간 12.2초(INR 1.04), 활성화부분트롬보플라스틴시간 37.7초였다. 혈청생화학 검사에서 아스파르테이트 아미노전이효소 190 IU/L, 알라닌아미노전이효소 146 IU/L, 알카리인산분해효소 312 IU/L, 감마글루타미닐전이효소 415 IU/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 0.25/0.12 mg/dL, 유수탈수소효소 1,085 IU/L, 혈청 아밀라아제/지질분해효소 100/385 U/L였고, 혈청 혈액요소질소 27.7 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL, 칼슘 7.5 mmol/L, 인 3.0 mmol/L, 나트륨 137 mmol/L, 칼륨 4.8 mmol/L, 염소 97 mmol/L이었다. 면역혈청 검사에서 CRP 12.3 mg/dL (정상 0-0.6 mg/dL), B형 간염 표면 항원은 음성, 항체는 양성하였고, C형 간염 바이러스항체 및 VDRL은 음성이었다. 입원 10일째 시행한 혈액응고 검사에서 D-dimer 양성, 혈소판 17,000/mm<sup>3</sup>, 프로트롬빈시간 38.8초 (INR 3.4), 항트롬빈 III 17.8 mg/dL (정상 22.0-33.0 mg/dL) 등 파종혈관내응고와 유사한 소견이 관찰되었다. 입원 14일째 확인된 면역학 검사에서 루푸스항응고항체 양성, 항핵항체 양성, 항이중가닥디엔에이항체 양성, 항민무늬근육항체 음성, 항카디오리핀항체는 IgM과 IgG 모두 음성이었다.

**방사선학 소견:** 입원 2일째 피부과민성과 우측 상하지 감각저하 및 운동능력 저하의 진행을 호소하여 시행한 뇌 자



**Figure 1.** Brain MRI showing an acute small infarct in the left lateral thalamus or posterior limb of the left internal capsule.



**Figure 2.** Chest AP showing diffuse, homogenous infiltrations in both lung fields and an increased CT ratio.



**Figure 3.** Follow-up chest AP after 14 days of steroid treatment.

기공명영상촬영에서 좌측 시상부위에 새로운 급성 뇌경색 병변이 발견되었다(그림 1). 입원 14일째 호흡곤란을 호소하여 실시한 흉부단순촬영에서 입원 당시에 비해 전폐야에 걸친 비교적 규칙적인 크기의 미만성 폐침윤의 진행과 함께 심흉지수의 증가를 보였다(그림 2).

**심장초음파 검사 소견:** 특별한 이상소견이 없었다.

**위내시경 검사 소견:** 입원 13일째 토혈이 발생하여 시행

한 검사에서 위점막에 응고병증에 의한 삼출성 출혈 소견 관찰되었다.

**치료 및 경과:** 입원 후 감염에 의한 증상으로 생각하고 배양검사 등 시행 후 항생제 치료를 시작하였다. 입원 2일째 발생한 신경학적 증상 및 뇌 자기공명영상촬영에서 발견된 좌측 시상부위 급성 뇌경색의 치료를 위해 urokinase를 5일간 투여하였다. 혈액배양검사서 메티실린내성 혈장응고효소 음성 포도상구균 확인되어 vancomycin으로 항생제 변경 후 지속적인 치료를 시행하였다. 입원 10일째 활력징후는 혈압은 130/70 mmHg, 맥박은 분당 96회, 호흡수는 분당 28회, 체온은 38.2°C였으며 일반혈액검사서 백혈구 11,350/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 17,000/mm<sup>3</sup>으로 혈소판감소 등을 동반한 패혈증이 의심되어 항생제를 삼제 병합요법으로 변경하였다. 동시에 실시한 혈액응고 검사에서 파종혈관내응고 소견이 관찰되어 신선동결혈장, 항트롬빈 III 등을 투여하였다. 입원 13일째 토혈증상과 함께 응급 위내시경 검사에서 위점막에 삼출성 출혈 소견이 발견되어 프로톤펌프 억제제 등을 투여하면서 집중치료실에서 치료를 시작하였다. 입원 14일째 호흡곤란 증상과 빈호흡 소견이 발생하였고, 흉부단순촬영 및 말초동맥혈검사서 급성호흡곤란증후군소견이 관찰되어 호기말양압을 이용한 기계환기를 시행하였다. 항생제 및 고식적인 보존적 치료에도 환자의 임상양상 호전이 없었으며 입원초기에 시행하여 14일째에 확인된 면역학 검사에서 루푸스항응고항체 양성 확인되어 파국성 항인지질증후군에 의한 파종혈관내응고와 다발성 장기부전 진

단하에 3일간 하루 500 mg methylprednisolone 충격 주사요법을 시행 후 감량하였다. 이후 파종혈관내응고 상태와 호흡기 병변 및 간기능, 위장 출혈 등을 포함한 환자의 임상양상이 급속히 호전되어(그림 3) 스테로이드 치료 14일째 기계환기 중단 후 일반병실 이실하여 재활치료를 시행하였다. 6주 후 추적 시행한 면역학 검사에서 루푸스항응고항체가 재차 양성으로 확인되어 항인지질증후군으로 확진하였으며, 입원 76일째 별다른 합병증 없이 퇴원하여 외래에서 항응고요법 유지하며 경과관찰 중이다.

## 고 찰

항인지질증후군은 1986년 Hughes 등에 의해서 처음으로 보고되었으며<sup>9)</sup>, 여러 조직이나 기관의 동정맥에 발생하는 혈전증 또는 임신 중 유산이나 조산의 병력 같은 임상적인 진단 기준 중 한 가지와 루푸스항응고항체 또는 항카디오리핀항체가 6주 간격의 혈청검사서 계속 양성으로 검출되는 경우 항인지질증후군으로 진단할 수 있다<sup>1)</sup>. 일종의 항인지질항체인 루푸스항응고항체와 항카디오리핀항체는 각각 정상인의 1-5%에서 존재하며 나이와 함께 양성률이 증가하여 80세 이상에서는 50%에서 항인지질항체가 존재할 수 있다고 한다<sup>10)</sup>. 항인지질증후군의 임상 증세로는 정맥 혈전증이 가장 흔하여 29-55%에서 심부정맥 혈전증이 발생되며 그 중 약 절반에서 폐색전증이 나타나는 것으로 알려져 있다. 동맥 혈전증은 대개 정맥 혈전증보다 증상이 경하며, 뇌혈관을 침범하여 뇌경색증, 일과성 허혈발작 등을 일으킬 수 있고 관상동맥, 망막동맥, 장간막동맥 등에 병변을 일으키기도 한다<sup>1)</sup>.

혈전증이 대부분 한 개의 장기에서만 발생되며 다른 장기 에 추가로 발생하더라도 수개월에서 수년간에 걸쳐서 발생하는 항인지질증후군에 비하여 파국성 항인지질증후군은 동시에 3개 이상의 장기에서 미세혈관 혈전증이 발생하면서 다발성 경색, 신부전, 호흡부전 및 중추신경 장애와 같은 파국적 임상양상을 보이는 경우로 정의된다<sup>2)</sup>. Asherson 등에 의하면 파국성 항인지질증후군은 30대 이후부터 50대까지의 중년 여성에 호발하고, 원발성과 이차성 항인지질 증후군 환자 모두에서 발생하는 것으로 보고되고 있으며<sup>6)</sup> 감염과 외과적 처치, 항응고제 사용 중단, 경구 피임제 같은 약제의 사용이 항인지질증후군의 유발인자로 보고되고 있다<sup>12)</sup>. 본 증례의 경우 흔히 알려진 일반적인 양상과 달리 고령의 남성에서 발생했으며 과거력상 진단되지 않은 항인지질증후군이

있어 왔으나 적절한 치료가 이루어지지 않은 상태에서 세균 감염에 의해 파국성 항인지질증후군이 촉발된 것으로 추정된다.

파국성 항인지질증후군은 고전적인 항인지질증후군에 비해 신장, 호흡기계, 중추신경계, 심장, 피부 같은 여러 부위의 작은 혈관을 침범하여 다발성 장기부전을 나타내며 따라서 진행이 급격하고 예후도 좋지 않은 것으로 보고되고 있다. 이러한 다발성 장기부전 중 특히 임상적으로 저명한 부위는 호흡기계 증상으로서 주로 급성호흡곤란증후군의 양상으로 나타난다. 이는 간질성 폐침윤과 폐포 염증 및 폐포출혈, 다발성 폐색전, 심부전 혹은 동반된 폐감염에 기인하는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 본 증례에서도 입원 14일째 급성호흡곤란증후군이 병발하여 호기말양압을 이용한 기계적 환기 등 보존 요법을 시행하였고, 결국 스테로이드 치료 14일째 증상 호전되어 기계환기에서 이탈할 수 있었다(그림 2, 3).

다발성 장기부전 중 중추신경계 증상으로는 급만성 뇌경색, 일과성 허혈 발작, 착란, 지남력 상실, 혼미, 다발성 단신경염의 소견을 보이며, 드물게 간질지속상태와 편마비를 일으키는 소경색들이 발생한 경우도 있다<sup>12)</sup>. 본 증례에서도 입원 2일째 뇌 자기공명영상에서 좌측 시상부위에 새로운 급성뇌경색 발견되어 항응고치료를 시행한 바 있다(그림 1).

다발성 장기부전 중 하나로 소화기계 장애가 동반될 수 있으며, 장간막정맥, 비정맥들의 혈관 폐색이 일어나 장괴사나 비경색을 일으킨 경우와 드물게 식도의 미세혈전증으로 인한 허혈성 손상으로 식도의 다발성 궤양과 천공 및 허혈성 대장염이 동반된 경우도 보고되어 있다<sup>13)</sup>. 또한 간효소치의 증가를 보이며, 간정맥의 혈전증으로 인한 Budd-Chiari 증후군을 일으킨 예도 있다<sup>14)</sup>. 본 증례에서도 입원 당시 일반 화학검사에서 간기능수치가 증가되어 있었으나 복부 전산화촬영에서 간정맥 등에 혈전의 증거는 없었으며 특별한 치료 없이 전신 상태의 호전과 더불어 간기능수치가 호전되었다. 그러나 위점막에 응고병증에 의한 삼출성 출혈이 발생하였으며 프로톤펌프억제제와 스테로이드 치료 후 추적 내시경 검사에서 호전된 소견이 관찰된 바 있다.

파종혈관내응고는 고전적인 항인지질증후군에서는 거의 발생하지 않으나 파국성 항인지질증후군으로 진단받은 환자의 경우 약 25%에서 파종혈관내응고가 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있으며, 특히 파종혈관내응고가 발생한 경우에는 예후가 불량한 것으로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 본 증례에서도 입원 10일째 시행한 혈액검사서 파종혈관내응고 소견이 관찰되었고, 동시에 호흡기계를 포함한 다발성 장기부전이 고식적

인 치료에 반응하지 않고 계속 악화되는 상태이었다.

파국성 항인지질증후군에서 파종혈관내응고의 발생기전은 아직 확실하지 않다. 그러나 파국성 항인지질증후군의 병태생리가 고전적인 항인지질증후군의 기저 과응고 상태에서 응고와 항응고의 균형이 무너지면서 전신장치에서 응고가 급격히 진행되는 일종의 “thrombotic storm”으로 추정됨을 고려해 볼 때 파종혈관내응고가 패혈증 등과 동반되어 나타나면서 다발성 장기부전과 동반되는 고식적인 파종혈관내응고와는 치료적인 접근이 달라야 할 것으로 추정된다. 실제로 본 증례의 경우 항생제 등을 이용한 치료에 파종혈관내응고와 폐침윤 및 호흡부전 증세가 전혀 호전되지 않았으나 고용량의 스테로이드 충격 요법 후 급격히 회복되는 양상을 보여 이러한 치료적 접근의 중요성을 강조하고 있다.

본 증례에서 효과가 확인된 바와 같이 파국성 항인지질증후군의 통상적인 치료로는 적절한 항응고제의 사용과 함께 스테로이드 충격 요법이 권장되고 있으며 이러한 치료에 대한 반응이 나쁠 경우 반복적인 혈장 여과술을 시행하여 좋은 결과를 얻을 수도 있다고 알려져 있다<sup>1)</sup>.

그러나 파국성 항인지질증후군은 임상 진행 경과가 매우 빠르며 심장, 호흡기, 중추신경계, 신장 등의 여러 부위에서 다발성 장기부전 양상을 보이는 경우, 60% 이상의 높은 사망률을 보이는 것으로 보고되고 있다<sup>6)</sup>. 따라서 조기에 파국성 항인지질증후군을 진단하고 적절한 치료를 신속한 시작하는 것이 예후에 있어서 가장 중요하며, 특히 다발성 장기부전과 함께 고식적인 치료에 반응하지 않는 파종혈관내응고가 발생된 환자에서 혈전증에 의한 혈관 질환이 동반된 경우, 파국성 항인지질증후군의 가능성을 반드시 고려해야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 감염증으로 내원하여 뇌경색, 파종혈관내응고, 급성호흡곤란증후군, 위출혈, 다발성 장기부전 등으로 치료하였던 68세 남자 환자에서 면역학 검사를 통해 파국성 항인지질증후군을 진단하고, 스테로이드 충격요법 등의 내과적 치료로 치유된 파국성 항인지질증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 항인지질증후군; 파종혈관내응고; 급성 호흡곤란증후군

## REFERENCES

- 1) Levine JS, Branch DW, Rauch J. *The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med* 346:752-763, 2002
- 2) Asherson RA. *The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol* 19:508-512, 1992
- 3) Lee JH, Park SY, Kye KC, Shin HC, Yang SH, Kim BK, Kim NK. *Antiphospholipid syndrome. Korean J Med* 47:387-394, 1994
- 4) Kim C, Yoo B, Lee HS, Kim YH, Choi SW, Chung YW, Lee YS, Chi HS, Lee MJ, Moon HB. *Clinical features of primary antiphospholipid syndrome. Korean J Med* 51:200-210, 1996
- 5) Doh JH, Choe JY, Kim JH, Kim CS, Oh DH, Choi BR, Ryu JK, Hyun DS, Kim HG, Kim YJ, Kim SG. *A case of catastrophic primary antiphospholipid syndrome. Korean J Med* 56:240-246, 1999
- 6) Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M. *Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine* 77:195-207, 1998
- 7) Levi M, ten Cate H. *Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med* 341:586-592, 1999
- 8) Harris EN, Bos K. *An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. Arch Intern Med* 151:231-233, 1991
- 9) Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. *The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol* 13:486-489, 1986
- 10) Petri M. *Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun* 15:145-151, 2000
- 11) Gertner E, Lie JT. *Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol* 20:1224-1228, 1993
- 12) Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GRV. *The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine* 68:366-374, 1989
- 13) Cappell MS. *Esophageal necrosis and perforation associated with the antiphospholipin antibody syndrome. Am J Gastroenterol* 89:1241-1245, 1994
- 14) Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, Derue G, Sherlock S, Hughes GR. *The Budd-Chiari syndrome: possible pathogenetic role of antiphospholipid antibodies. J Hepatol* 3:83-86, 1986