

항인지질증후군과 관련된 반복자연유산 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 한세열 · 최동희 · 윤태기 · 차광열

A Case of Recurrent Spontaneous Abortion Associated with Antiphospholipid Syndrome

Y.S. Nam, S.Y. Han, D.H. Choi, T.K. Yoon and K.Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

= Abstract =

Antiphospholipid antibody is an immunoglobulin which may be of any class and which reacts with any phospholipid. For clinical use the definition of the term anti-phospholipid antibody is usually restricted to IgG and/or IgM antibody directed against the negatively charged phospholipids, cardiolipin, phosphatidyl inositol, phosphatidyl serine, or phosphatidic acid. The antigen of the serological test for syphilis is cardiolipin; negatively charged phospholipids are understood to be antigens to which lupus anticoagulants are directed. The term 'anticardiolipin' antibody syndrome, 'antiphospholipid' antibody syndrome, and 'lupus anticoagulant' syndrome are often, imprecisely, used interchangeably. We have experienced a case of recurrent spontaneous abortion with antiphospholipid antibody. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Recurrent spontaneous abortion, Antiphospholipid syndrome

서 론

항인지질항체는 동맥 혹은 정맥 혈전증, 반복 자연유산, 혈소판감소증, 혹은 신경학적 이상과 관계가 있다. 항인지질항체 즉 lupus anticoagulant와 anticardiolipin항체는 밀접하게 관련된 인지질에 결합하는 자가항체이며 각각은 인지질과 관련된 응고검사를 연장시키거나 cardiolipin에 결합하는 능력으로 측정된다. 항인지질항체는 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus) 혹은 관련된 자가면역질환의 약 1/3정도에서 발견된다. 항인지질증후군을 가진 환자의 반수는 전신성홍반성낭창 혹은 유사루프스 질환의 기준을 충족하지 못하여 "일차성 항인지질증후군"으로 정의된다. 아마도 혈전증은 이 증후군에서 공통

적으로 발견되는 주요한 임상증상이다. 실제적으로 모든 동맥 혹은 정맥이 포함될 수 있다. 임신시 자궁태반 혈류의 혈관이상은 반복자연유산과 심한 형태의 전자간증(preeclampsia)을 유발한다. 이 항체들과 혈전 혹은 태아손실과의 관련은 prostacyclin, C단백질/S단백질, 섬유소 용해 등과 같은 여러가지의 자연적인 인지질과 관련된 항혈전증 경로의 방해때문이라고 생각되고 있다. Anticardiolipin항체는 cardiolipin과 직접적으로 반응하는 것이 아니고 비용해 cardiolipin과 β -2-glycoprotein I이라는 복합체에 대하여 작용한다. 더구나 어떤 lupus anticoagulant는 prothrombin과 인지질 자체보다는 음성을 가진 인지질 복합체에 대하여 작용한다는 사실이 밝혀졌다. C단백질-인지질과 S단백질-인지질과 같은 다른 단백질/인지질 복합체에 결합하는 항인지질항체도 발

견되었다. 항인지질항체를 가진 환자의 치료는 경험적으로 이루어져 왔다. 그러나 혈전증과 태아손실을 막기 위해 항응고 치료를 하는 것이 효과적이라는 사실이 밝혀졌다. 저자들은 반복자연유산 환자에서 항인지질증후군을 발견하고 aspirin과 heparin으로 치료하여 분만에 성공하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

28세의 여성이 반복자연유산을 주소로 본원을 방문하였다. 두번의 임신을 경험하였지만 모두 임신 2개월경 자연유산이 되었다. 월경은 14세때 시작되었고 주기는 규칙적이었으며 월경량은 보통이었고 약간의 생리통이 있었다. 과거력과 가족력상에는 특이한 점이 없었다. 신장 162cm, 체중 60kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었으며 그외에는 특이사항이 없었다.

자궁은 전굴되어 있었고 크기는 정상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반 초음파소견상 자궁크기는 정상이었고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: <13 pg/mL, FSH: 3.8 mIU/mL, LH: 1.1 mIU/mL, prolactin: 10.5 ng/mL, TSH: 1.30 μ U/mL, 특소플라즈마 면역글로브린 G: 음성, 특소플라즈마 면역글로브린 M: 음성, 공복시 혈당: 96 mg/dl, PT: 10.9 sec, PTT: 27.1 sec, 류마티스 인자: 음성, 매독검사: 음성, 홍반성낭창 세포: 양성, 보체3: 136 mg/dl, 보체4: 33.9 mg/dl, 항카디오리핀항체: 음성, 항포스파티딜세린 면역글로브린 G 항체: 양성, 항핵항체: 음성, 항타이로글로브린항체: 양성, 항마이크로솜항체: 양성, 항이중결합DNA 면역글로브린G항체: 음성, 항DNA항체: 음성이었고 그외에는 특이사항이 없었다. 자궁나팔관조영술은 이상소견이 없었으며 핵형검사상 환자와 남편 모두 정상소견을 보였다.

일차성 항인지질증후군으로 진단하고 aspirin을 복용하던 중 임신이 되어 heparin 5,000단위를 하루 두번 피하로 투여하였다. 임신 8주경에 약간의 질출혈과 주사부위의 점상출혈이 있었으나 투약과 주사를 계속하였다. 초음파를 2주일 간격으로 촬영하며 heparin의 부작용으로 생길 수 있는 혈소판감소증과 골다공증에 관하여도 조사하였다. 임신말기 aspirin을 투여함으로써 생길 수

있는 동맥관 (ductus arteriosus) 조기폐쇄를 조사하기 위해 태아 심초음파를 실시하였으나 특별한 소견을 발견할 수 없었으며 분만시 출혈을 방지하기 위해 aspirin과 heparin을 분만직전에 중단하였다. 임신말기에 경증의 임신성 고혈압으로 인하여 37주 4일에 유도분만을 실시하여 3250 g의 남자아기를 분만하였다. 아기는 외관상 특별한 기형이 없었으며 혈액응고 검사상에도 이상을 보이지 않았다.

고 찰

항인지질증후군에 대해서는 공식적인 정의가 없다. 어떤 환자를 양성이라고 판단할 최소한의 역가 혹은 항체동형 (isotype)에 대한 일치된 견해는 없지만 임상적인 부작용은 중등도와 낮은 양성역가와는 관련이 없다 (Harris, 1986; Gharavi et al., 1987). 마찬가지로 이 증후군은 면역글로브린 G와 M 항인지질항체를 가진 환자에서만 보고가 되었고 면역글로브린 A, D, 혹은 E에서는 연관이 없었다. 항인지질항체는 전신성홍반성낭창을 가진 환자의 30~50%에서 발생하며 lupus anticoagulant는 10%에서 생긴다. 이 항체들이 임상적인 결과와 관련이 있는 경우는 전신성홍반성낭창 환자에서 드물게 발생하며 정상인에서는 매우 드물다.

젊고 건강한 사람에서 자연적인 혈관내 혈전증 혈전성 뇌졸중 혹은 말초성 동맥 혹은 정맥 혈전증이 발생하면 흔히 항인지질항체와 관련되어 있다. Lupus anticoagulant가 anticardiolipin항체보다 혈전증을 더 정확히 예측하는 인자인지도 모른다 (Boet et al., 1983). Anticardiolipin항체의 역가는 오랫동안 비교적 일정하며 역가의 상승으로 혈전증을 예상할 수 없다 (Sturfelt et al., 1987). 뇌졸중이 가장 대표적인 형태의 혈전증이지만 대동맥 폐쇄를 포함한 말초성 동맥폐쇄와 심장 혈전증도 생길 수 있다 (Morton, 1986). 정맥성 혈전증과 항인지질항체와의 명확한 관계를 밝히는 데는 어려움이 많다.

혈소판감소증 (thrombocytopenia)도 또한 흔히 발생한다. 대부분 이것은 심하지 않고 혈소판의 수는 75~150,000 정도이다. 망상피반 (livedo reticularis)는 항인지질증후군과 임상적으로 관련이 있다. 뇌졸중과 망상피반이 동반되면 Sneddon증후군이라고 한다 (Levin et al., 1988). 생김

을 해보면 말초혈관과 소혈관들이 섬유소 혈전으로 막혀있는데 이것은 비정상적인 미세혈관 응고가 이 질환을 일으키는데 핵심적이라는 사실을 강력히 시사해준다 (Ingram *et al.*, 1987). 혈전은 무세포성이며 염증성 혈관염은 없다.

항인지질항체를 동반한 임신초기에는 별다른 이상이 없다. 임신 10주 이후에는 가벼운 혈소판 감소증이 생긴다. 이것은 prednisone에는 반응하지 않지만 저용량의 aspirin에는 증상이 완화된다. 임신 15주정도에서 태아생장이 느려지며 이것은 연속적인 초음파 검사로 조사할 수 있다. 다음으로 양수량의 감소가 일어난다. 만약 임신이 산전 태아 심박동 검사를 시행할 수 있을 정도로 진행되면 무반응의 결과를 보인다. 즉 자연적인 태아 운동에도 불구하고 태아 심박동이 증가하지 않으며 자궁수축에도 태아 심박동의 증가를 보이지 않는다 (Druzin *et al.*, 1981). 그후에는 태아운동과 자궁수축에 따라 태아서맥 (bradycardia)이 생긴다. 만약 태아서맥이 있는데도 분만이 이루어지지 않으면 태아가 사망할 위험이 높다. 산전 태아 심박동 검사는 태아곤란을 진단하며 분만을 시행해야 하는 시기를 결정하는데 사용된다.

항인지질항체는 성장지연, 태아곤란, 그리고 태아사망의 위험성과 관련이 있기 때문에 분만 방법을 결정하는데 영향을 준다. 태아크기, 태아 심박동, 태아곤란, 모체 응고인자와 다른 산과적인 적응증에 의하여 제왕절개술 혹은 질식분만을 결정하여야 한다.

여러가지의 임상적, 실험적 결과들이 태아사망이 어떻게 발생하는가에 대한 단서를 제공해 준다. 첫째 초기 임신에서는 이상이 없으므로 합병증은 임신이 진행된 다음에 발생하는 것 같다. 둘째 혈소판감소증은 초기에 흔히 나타난다. 이것이 aspirin에 반응한다는 것은 이 질환이 태반내의 혈관내 응고때문에 발생된다는 것을 의미한다. 셋째 anticardiolipin항체가 태아손실이 있는 여성에서 거의 항상 존재하지만 특정하게 정의된 lupus anticoagulant는 존재하지 않는다. 넷째 환자가 치료를 받는데 관계없이 임신중 anticardiolipin항체의 역가는 거의 변하지 않는다. 다섯째 대부분의 anticardiolipin항체는 거의 태반을 통과하지 않는 면역글로브린 G2 혹은 G4이다 (Einhorn *et al.*, 1987). 결과적으로 항인지질항체는 제대 혈청에는 거의 나타나지 않는다. 그래서 항인지질항체의 작용부위는 아마도 태반이 아닐까하는 추

론이 가능하다. 태아사망에 관한 일치된 견해는 없다. 초기 실험에서 항인지질항체의 활성이 있는 혈청에서 배양된 내피세포에서 prostacyclin이 감소한다는 것이 밝혀졌다 (Carreras *et al.*, 1981). Prostacyclin이 항응고 작용이 있기 때문에 이 기능이 없으면 혈관내 응고가 촉진된다.

혈관내 응고가 주작용이라는 가정은 인지질에 작용하는 항응고 단백질 C와 S, thrombomodulin, 그리고 응고체계의 다른 요소에 대한 방해로 이 질환이 생기는 것이 아닌가하는 것을 추정하게 한다 (Pengo *et al.*, 1987). Phosphatidyl inositol과 phosphatidyl glycerol이 양수내에 많이 있으면 항원과 항체결합이 일어날 것으로 생각되는데 이것은 아직 증명되지 않았다. 태반에서는 인지질 대사가 매우 활발한데 모체의 인지질은 분만전 태아에서 분해되고 재결합된다. 항체는 태반내에서 이 인지질에 결합되고 구획화된다. 그러나 이런 가설에 대한 직접적인 증거는 아직 없다.

항인지질항체를 가진 모체에서 태어난 아기들은 해부학적으로는 정상이다. 그들은 흔히 조산으로 분만되거나 제대기간에 비하여 성장이 지연된다. 그러나 특별히 혈소판감소증, 용혈성 빈혈, 혹은 응고이상이가 많이 생기지는 않는다. 출생후 수유를 하고난 후에는 정상적으로 성장하게 된다.

전신성홍반성낭창과 항인지질항체의 역가가 높은 여자에서 태아사망의 위험성은 50%이내이다. 초기 연구에서 prednisone을 하루에 40 mg투여하면 태아사망을 예방할 수 있다고 보고하였다 (Lubbe *et al.*, 1983; Branch *et al.*, 1985). 이 용량을 규칙적으로 복용하면 Cushing증후군, 고혈압, 그리고 당뇨 등이 생긴다. 하루에 60 mg의 prednisone을 복용함으로써 자간증이 발생했다는 보고도 있다 (Lockshin *et al.*, 1989). 이 연구에서 aspirin을 하루에 80 mg복용하여 태아생존이 더 높아졌다고 보고되었다. 다른 연구에서도 aspirin이 전자간증과 반복적인 자궁내 성장지연을 예방할 수 있다는 사실이 밝혀졌다 (Beaufils *et al.*, 1985; Wallenberg *et al.*, 1986). Heparin을 하루에 두번 10,000~15,000단위 피하로 투여하여 좋은 결과를 얻었다는 연구도 있다 (Rosove, 1987). Heparin으로 인한 골다공증 때문에 이 약을 사용하는데 제약이 있을지도 모른다. 이런 위험성과 불편으로 인해 heparin은 그 효과가 입증될 때까지 제한적으로 사용해야 한다. Dipyridamole 역시 혈

소판 응집을 줄이는 역할이 있다.

결 론

저자들은 습관성유산 환자에서 항포스파티딜 세린 면역글로브린G 항체 양성을 보인 항인지질 증후군 1례를 발견하고 aspirin과 heparin으로 치료하여 분만에 성공하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S et al: Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985, 1, 840-2.
- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus: Striking association with the presence of circulating anticoagulant. *Brit Med J* 1983, 287, 1021-3.
- Branch DW, Scott JR, Kochenour NK et al: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *New Engl J Med* 1985, 313, 1322-6.
- Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and 'lupus' anticoagulant. Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981, 1, 244-6.
- Druzin ML, Gratacos J, Keegan KA et al: Antepartum fetal heart rate testing. The significance of fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 139, 194-8.
- Einhorn MS, Granoff DM, Nahm MH et al: Concentrations of antibodies in paired maternal and infant sera: Relationship to IgG subclass. *J Pediatr* 1987, 111, 783-8.
- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA et al: Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987, 46, 1-6.
- Ingram SB, Goodnight SH Jr, Bennett RM: An unusual syndrome of a devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: Reports of two cases. *Arthritis Rheum* 1987, 30, 1167-72.
- Levine SR, Langer SL, Albees JW et al: Sneddon's syndrome - an antiphospholipid antibody syndrome. *Neurology* 1988, 38, 798-9.
- Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T: Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with anti-phospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160, 439-43.
- Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ et al: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1983, 1, 1361-3.
- Morton KE: Coronary artery bypass graft failure - an autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986, 2, 1353-7.
- Pengo V, Thiagarajan P, Shapiro SS et al: Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987, 70, 69-76.
- Rosove MH: Heparin therapy for prevention of fetal wastage in women with anticardiolipin antibody and lupus anticoagulants. *Blood (Abstract)* 1987, 70S, 379a.
- Sturfelt G, Nived O, Norberg R et al: Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987, 30, 382-8.
- Wallenberg HCS, Makovitz JW, Dekker GA et al: Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986, 1, 1-3.