

자가면역 혈소판감소성 자반병과 관련된 항인지질 증후군 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 이우식 · 박 찬 · 윤태기 · 차광열

A Case of Antiphospholipid Syndrome Associated with Autoimmune Thrombocytopenic Purpura

Y.S. Nam, W.S. Lee, C. Park, T.K. Yoon and K.Y. Cha

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

= Abstract =

Thrombocytopenic patients without detectable bound antiplatelet antibody should be diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) if no other cause of their decreased platelet count could be found. More recently the term "autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP)" has supplanted ITP since the disease is related to the production of autoantibodies against one's own platelets. This entity should not be confused with isoimmune thrombocytopenic purpura (also called alloimmune thrombocytopenic purpura). In this cases maternal antiplatelet antibodies directed against the PLA 1 antigen on the fetal platelets causes severe fetal and neonatal thrombocytopenia in a situation analogous to Rhesus disease. Antibodies to the negatively charged phospholipids, lupus anticoagulant, and anticardiolipin have been linked to adverse pregnancy events. Pregnant women possessing these antibodies have an increased risk of spontaneous abortion, stillbirths, intrauterine fetal growth retardation, preterm birth, and arterial and venous thrombosis. Antiphospholipid antibodies decrease or may even disappear between pregnancies only to recur with increased activity in a subsequent pregnancy and lead to loss. We have experienced a case of antiphospholipid syndrome associated with autoimmune thrombocytopenic purpura in patient with recurrent spontaneous abortion. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words: Autoimmune thrombocytopenic purpura, Antiphospholipid syndrome, Recurrent spontaneous abortion

서 론

자가면역과 반복자연유산과의 관계는 잘 정립되어 있다. 이 질환에서 유산을 일으키는 기전은 잘 알려지지 않았으므로 치료에 대한 정확한 기준은 없다. 항인지질 증후군은 반복자연유산을

일으키는 자가면역질환으로 알려져 있다. 원인질환없이 이것이 발생하면 원발성이며 전신성홍반성낭창과 같은 질환과 관련이 있으면 속발성으로 정의한다. 가장 의미있는 항인지질항체는 음성 인지질에 대한 특이성을 가지고 있으며 루프스 항인고인자 (lupus anticoagulant)나 항카디오리핀항체 (anticardiolipin antibody)를 이용하여 측정

한다. 반복자연유산을 호소하는 여성의 약 15%가 항인지질항체를 가지고 있는 반면 반복자연유산의 병력이 없는 경우에는 단 2%만이 이 항체가 양성을 보인다. 루프스 항응고인자는 인지질과 관련된 응고검사가 연장되면 부가적인 검사로 확진해야 한다. 혈장혼합 검사상 연장된 수치가 교정되지 않고 항인지질과 관련이 있다고 확진되면 루프스 항응고인자가 있다고 진단할 수 있다.

자가면역 혈소판감소성 자반병 (autoimmune thrombocytopenic purpura)의 병인론에는 체액성 면역 (humoral immunity)이 중요한 역할을 한다. 항체형성의 원인은 명확하지 않지만 혈소판과 관련된 항원에 대한 면역글로브린G 항체가 원인물질로 작용할 것이라고 추측된다. 관련된 항원의 정확한 성질은 불분명하지만 혈소판의 외부막에 위치한 당단백이 관련되어 있을 것으로 추정된다. 주로 비장에서 항체가 형성되며 간과 골수에서 생성되기도 한다. 어떤 환자에서는 혈소판 표면에 보체가 존재하여 대식세포에 대한 화학주성 (chemotaxis)에 도움을 주기도 한다. 이 기전은 분만전후의 혈소판감소증에 특히 중요한 역할을 한다.

저자들은 반복유산 환자를 조사하던 중 자가면역 혈소판감소성 자반병과 관련된 항인지질 증후군을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

29세의 여성이 반복자연유산을 주소로 본원을 방문하였다. 네번의 임신을 경험하였지만 세번은 임신 2개월경 자연유산이 되었고 나머지 한번은 자궁외 임신이었다. 월경은 12세 때 시작되었고 주기는 규칙적이었으며 월경량은 보통이었고 약간의 생리통이 있었다. 과거력상 자궁내막증으로 인하여 낭종제거술을 실시하였고 가족력상에는 특이한 점이 없었다. 신장 158 cm, 체중 56 kg, 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.5°C, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달도 정상이었고 그외에는 특이사항이 없었다.

자궁은 전굴되어 있었고 크기는 달걀크기 이상이었으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파소견상 자궁크기는 약간 커져 있었고 후벽에 지름 3.5 cm가량의 자궁선근증으로 의심되는 종괴가 발견되었다. 난소와 난관은 특

이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: 32.5 pg/mL, FSH: 7.1 mIU/mL, LH: 4.4 mIU/mL, prolactin: 26.6 ng/mL, TSH: 3.48 μ U/mL, 독소플라즈마 면역글로브린G: 음성, 독소플라즈마 면역글로브린M: 음성, 공복시 혈당: 81 mg/dl, PT: 10.1 sec, PTT: 25.7 sec, 류마티스 인자: 음성, 매독검사: 음성, 홍반성낭창 세포: 음성, 보체3: 100.2 mg/dl, 보체4: 25.3 mg/dl, 항카디오리핀항체: 음성, 루프스 항응고제: 음성, 항포스파티딜세린 면역글로브린G 항체: 음성, 항포스파티딜이노시톨 면역글로브린G 항체: 양성, 항핵항체: 음성, 항타이로글로브린항체: 양성, 항마이크로좀항체: 음성이었고 그외에는 특이사항이 없었다. 혈액검사상 혈색소: 12.1 g/dl, 백혈구: $6.3 \times 10^3/\mu$ l, 혈소판: $25 \times 10^3/\mu$ l의 소견을 보여 자가면역 혈소판감소성 자반병으로 진단되었다. 항혈소판 항체는 음성이었고 초음파검사상 간과 비장도 정상소견을 보였다. 자궁나팔관조영술의 결과는 난관절제술로 인하여 우측난관이 폐쇄되어 있었으며 핵형검사상 환자와 남편 모두 정상소견을 보였다.

자가면역 혈소판감소성 자반병을 동반한 이차성 항인지질 증후군으로 진단하고 내과에서 스테로이드와 면역글로브린 치료를 받은 후 혈소판 수치가 $52 \times 10^3/\mu$ l까지 상승되었다. 자궁선근증을 주기적으로 관찰하면서 혈소판 수치가 좀더 개선되면 임신을 시도할 예정이다.

고 찰

자가면역 혈소판감소성 자반병은 병적기전, 유발인자, 혹은 유병기간에 따라 분류할 수 있다. 바이러스성 발진 (viral exanthem) 혹은 상기도 질환 후에 생기는 심각한 혈소판감소증은 아이들에게 흔하며 소아에서 발생하는 면역학적 혈소판감소증의 90%를 차지하고 이 증후군을 급성 특발성 혈소판감소성 자반병 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)이라고 한다. 이 질환에 걸리면 60%가 4~6주에, 90% 이상이 3~6개월에 회복된다.

대부분의 성인들은 좀더 진행이 느린 혈소판감소증을 보이며 이것을 만성 특발성 혈소판감소성 자반병이라고 한다. 이 질환은 20~40세의 여성에게 가장 많이 발생하며 남녀의 비율은 3:1 정도이다. 어떤 경우에는 급성 특발성 혈소판

감소성 자반병에서와 같이 혈소판의 수치가 급격히 떨어져서 출혈을 일으키기도 한다. 이러한 환자들은 쉽게 멍이 들거나 월경과다를 보인다. 혈소판과 관련된 면역글로브린G를 측정하기 위하여 많은 검사들이 시행되었다. 이 검사들은 민감하지만 특이도에 있어서는 문제를 가지고 있다. 첫째, 정상 혈소판에는 높은 수치의 면역글로브린G가 존재한다. 둘째, 혈장 면역글로브린 수치 혹은 혈중 면역복합체가 상승하면 비특이적으로 혈소판과 관련된 면역글로브린G가 상승한다.

혈소판 수치가 감소하면 전신성홍반선낭창 혹은 원발성 혈액질환의 가능성이 있기 때문에 만성 특발성 혈소판감소성 자반병을 가진 모든 환자들은 골수검사와 항핵항체 검사를 시행해야 한다. 또한 간장비대, 비장비대, 림프절질환 (lymphadenopathy), 혹은 비전형적인 임파구를 보이는 환자들은 간염, cytomegalovirus, Epstein - Barr virus, toxoplasma, 그리고 면역결핍바이러스 감염을 의심해 보아야 한다. 면역결핍바이러스 감염은 면역학적 혈소판감소증의 주요한 원인으로 자리잡았으며 동성연애자, 혈우병, 마약중독자, 이성교제가 복잡한 고위험집단에서는 반드시 감별진단 해야 한다. 혈소판감소증은 면역결핍바이러스 감염의 초기증상일 수도 있고 진행된 후 천성 면역결핍 증후군의 합병증으로 나타날 수 있다.

특발성 혈소판감소성 자반병의 치료에는 환자의 나이, 병의 정도, 그리고 병력 등을 고려해야 한다. 성인에서는 뇌출혈이 어린이보다 잘 일어나지만 혈소판 수치가 20,000/ μ l 이하이거나 과도한 출혈이 없으면 특별한 치료는 필요하지 않다. 급성 혹은 만성 특발성 혈소판감소성 자반병 환자에서 출혈이 생기면 glucocorticoid로 치료할 수 있지만 드물게 항체나 면역복합체를 줄이기 위하여 혈장만출법 (plasmapheresis)을 시행하며 감마글로브린을 이용하여 일시적으로 식작용 (phagocytosis)을 차단할 수도 있다. 응급 비장절제술은 병의 정도가 심각하거나 지혈을 시키기 위한 어떠한 내과적인 치료에도 반응하지 않을 때 고려할 수 있다. 후천성 면역결핍 증후군 환자에서는 혈소판감소증을 치료하기 위하여 glucocorticoid를 사용하거나 비장절제술을 시행하면 기회감염 (opportunistic infection)의 가능성이 있으므로 오히려 환자에게 해롭다. 후천성 면역결핍 증후군의 증상이 나타나기 전에 비장절제술을 시행

하는 것은 면역결핍바이러스 감염의 진행에 도움을 줄 수도 있다. AZT로 치료하면 면역결핍바이러스 감염으로 인한 혈소판감소증에서 혈소판의 수가 증가한다는 보고가 있다.

만성 특발성 혈소판감소성 자반병 환자는 주로 glucocorticoid로 치료한다. 4~6주동안 prednisone 60 mg으로 치료하고 그 후에는 용량을 줄인다. 환자의 50% 정도가 고용량의 prednisone으로 치료하면 혈소판 수치가 정상으로 회복되지만 대부분 치료를 중단한 후 혈소판 수치가 다시 감소한다. 수차례의 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 경우 비장절제술을 시행해야 하며 70% 정도에서 수술 후 1주내에 혈소판 수치가 정상으로 돌아온다.

스테로이드 치료나 비장절제술 후에도 혈소판 감소증이 지속되거나 초기치료 후 재발된 환자에서는 azathioprine, cyclophosphamide, vincristine, 그리고 vinblastine같은 면역억제제를 사용한다. 최근에는 danazol같은 남성호르몬 제제도 효과가 있다고 보고되었다. 그렇지만 이러한 약제들은 부작용이 있으므로 신중히 사용해야 한다. 감마글로브린도 치료에 사용되지만 그 효과가 일시적인 반면 가격이 비싸다. 이것은 분만이나 수술 전에 혈소판 수치를 일시적으로 올리기 위하여 사용한다. 만성적인 혈소판감소증이 있어도 20~30년간 큰 합병증없이 살 수 있기 때문에 환자가 출혈경향이 없고 혈소판 수치가 20,000/ μ l 이상이면 치료를 중단하는 것에 관하여 생각해 보아야 한다.

항인지질항체가 혈전과 반복자연유산을 일으키는 기전에 대하여는 많은 연구가 이루어졌다. 일반적으로 이 항체는 혈소판을 활성화시키거나 내피세포 (endothelial cell)의 항응고기능을 억제함으로써 병을 유발한다. 항인지질항체가 내피세포의 항응고기능을 방해하여 혈전을 유발한다는 사실은 전신성홍반성낭창 환자에서 혈관세포에 의해 prostacyclin생성이 억제된다는 사실에서 추정할 수 있다.¹⁻³ 이환된 환자의 소변에서 thromboxane A2와 prostacyclin대사물의 비율이 증가되는 것이 관찰되었다.^{4,5} 그렇지만 최근의 연구에서는 이 결론을 뒷받침할 만한 결과가 나오지 않았으며 prostacyclin생성과 혈전과의 관계도 증명되지 않았다.^{6,7}

항인지질항체가 C단백질 경로에 미치는 영향에 관하여 많은 연구가 진행되었다. Thrombomodulin, S단백질, C단백질, 응고인자Va와 VIIIa의

활성은 모두 인지기질과의 상호작용에 관계가 있다. 그리하여 항인지질항체가 thrombomodulin에 의하여 매개된 활성화 C단백질 (activated protein C: APC)을 억제하는 것은 놀라운 사실이 아니다.^{8,9}

항인지질항체가 있는 여성에서 반복자연유산을 방지하기 위하여 aspirin이 효과가 있다는 것은 항인지질 증후군을 일으키는데 혈소판이 관여한다는 사실을 의미한다. 이런 간접적인 증거에도 불구하고 항인지질 증후군에서 항혈소판항체가 어떻게 출혈을 일으키지 않고 혈전을 형성하는가에 대해서는 의문이 남는다. 여기에 대해서는 항인지질항체가 혈소판에 결합하거나 내피세포의 파괴에 관여하기 때문일 것으로 추정된다. 생체내에서 aspirin의 효과를 입증하는 혈소판활성에 관한 연구가 발표되었지만 이 활성이 항인지질항체와의 결합에서 유래하는 직접적인 결과인지에 관해서는 분명하지 않다.¹⁰ 아마도 혈관내에서 혈소판의 활성은 항인지질항체와의 결합에 전제조건이며 이것이 또다시 혈소판이 혈전을 유발하는데 기여할지도 모른다.

항인지질항체가 어떤 기전에 의하여 반복자연유산을 유발하는지에 관해서는 잘 알려져 있지 않다. 이환된 산모의 태반을 관찰해 보면 자궁의 나선동맥 (spiral artery)이 광범위하게 막혀있고 태반경색 (placental infarction)도 동반된다. 그렇지만 이런 소견들은 임상증상 중 일부이며 태반기능에 영향을 미치는 미세한 변화들도 일어날 수 있다.^{11,12} 최근에 동물실험과 태반조직에 관한 연구에서 이 가설이 증명되었다.

임신 중 항인지질 증후군을 어떻게 치료하는가에 대해서는 많은 문제들이 있다. 첫째, 반복자연유산에서 항인지질항체의 역할이 명확하게 밝혀지지 않았다는 점이다. 반복자연유산을 호소하는 여성에서 항인지질항체가 건강한 여성이나 분만력이 있는 여성에 비하여 유의하게 높다는 것은 분명하다.¹³ 다른 연구에서는 분만경험이 없는 여성인 경우 항인지질항체가 모체나 태아의 합병증과는 관계가 없으며 분만을 경험한 여성에서 항인지질항체가 상승하는 것은 의의가 없다고 발표하였다.^{14,15} 또한 항인지질항체를 가진 여성 중 85%가 정상임신에 성공하였는데 이것은 이 항체가 합병증을 가진 경우보다 정상여성에서 더 많이 발견되지 않을까 하는 의심을 갖게 한다.¹⁶ 두 번째 문제는 이 질환에 관하여 통계적으로 의미를 가질만한 전향적이고 객관적인 연구가 이루어지지 않았다는 점이다. 세 번 이상의 유산을 경험한 여성에서 항인지질 증후군에 대한 진단이나 치료없이도 분만에 성공한 예가 많이 보고되었다. 심지어는 항인지질 증후군에서도 치료없이 임신에 성공한 예는 85%에 달한다.¹⁶

항인지질항체의 이질성 (heterogeneity)을 유발하는 인자로는 여러가지를 들 수 있다. 첫째, 면역반응에서 항인지질항체 (antiidiotype antibody)의 특이성 혹은 연관반응은 유전적으로 조절된다는 것이다. 둘째, 다양한 항원표적이 어디에서 그리고 언제 혈관계에 나타나는가에 대해서는 많은 변수가 있을 수 있다. 마지막으로 언급할 사항은 현재 항인지질항체를 측정하는 방법은 간접적이고 부정확하다는 것이다. 앞으로 항인지질 증후군을 진단하고 치료하는데 있어서 항체와 그 작용기전을 규명하는 작업이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Carreras LO, Vermylen LG. "Lupus" anticoagulant and thrombosis - Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38-40.
2. Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of in vitro prostacyclin release is associated with a thrombosis - prone subset of patients. *Am J Med* 1991; 90: 47-53.
3. Schorer AE, Duane PG, Woods VL, Niewoehner DE. Some antiphospholipid antibodies inhibit phospholipase A2 activity. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 67-77.
4. Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO. Imbalance of thromboxane / prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991; 78: 2894-9.
5. Orlando E, Cortelazzo S, Marchetti M, Sanfratello R, Barbui T. Prolonged bleeding time in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1992; 68: 495-9.
6. Hasselaar P, Derksen RHM, Blokzijl L, De Groot PG. Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial cell and platelet prostanoid synthesis. *Thromb Haemost* 1988; 59: 80-5.
7. Cariou R, Tobelem G, Bellucci S, Soria J, Soria

- C, Maclouf J, et al. Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells - inhibition of thrombomodulin - dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1988; 60: 54-8.
8. Freyssinet JM, Wiesel ML, Gauchy J, Boneu B, Cazenave JP. An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid on purified endothelial thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. *Thromb Haemost* 1986; 55: 309-13.
 9. Toyoshima K, Makino T, Ozawa N, Umeuchi M, Nozawa S. Effect of anticardiolipin antibody in patients with recurrent fetal loss on thrombomodulin - dependent protein C activation. *J Clin Lab Anal* 1993; 7: 57-9.
 10. Alarcon - Segovia D, Sanchez - Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 1359-61.
 11. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renar 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* 1982; 142: 829-34.
 12. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RHW. Histopathological findings in placentae from patients with intrauterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 179-86.
 13. Lynch A, Marlar M, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Am Intern Med* 1994; 120: 470-5.
 14. Infante - Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case - control study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063-6.
 15. Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: A retrospective case - control study of the Hopkins lupus cohort. *J Rheumatol* 1993; 20: 650-6.
 16. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-7.