

크론병 환자에서 발생한 폐동맥 색전증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

정의성, 김정호, 정진환, 신주영, 염주옥, 강지영, 윤형규, 송정섭

A Case of Pulmonary Thromboembolism in Crohn's Disease

Eui-Sung Chung, M.D., Jeong-Ho Kim, M.D., Jin-Hwan Jung, M.D., Ju-Young Shin, M.D., Ju Ok Yeom, M.D., Ji Young Kang, M.D., Hyoung-Kyu Yoon, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Crohn's disease, a major form of inflammatory bowel disease (IBD), is a chronic inflammatory condition that is characterized by microvascular and macrovascular involvement. Some extraintestinal complications can occur due to chronic systemic inflammation in IBD. Among them, a pulmonary thromboembolism is a rare manifestation of IBD but is associated with a high morbidity and mortality. To our best of knowledge, there is only one case report of a pulmonary thromboembolism as a complication of Crohn's disease in Korea. We present another rare case of pulmonary thromboembolism as complication in a 25-year-old man with underlying Crohn's disease.

Key Words: Crohn's disease, Pulmonary thromboembolism

서 론

폐동맥 색전증은 호흡곤란과 흉통이 가장 흔한 증상이지만 비특이적 양상으로 나타나는 경우도 있어 위험인자가 있을 경우 항상 의심해봐야 하는 질환이다¹. 왜냐하면, 적절한 치료를 하지 않을 경우 사망률이 30%에 이를 정도로 치명적이기 때문이다². 폐동맥 색전증의 위험 인자로는 장기간의 부동 상태, 수술, 악성 종양 등이 흔한 원인이며, 이 밖에 비만, 혈액응고병증, 외상, 중심정맥 삽관 등에 의해서도 유발될 수 있는 것으로 알려져 있다³. 한편, 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 염증성 장질환은 폐동맥 색전증을 일으키는 드문 원인으로 생각되고 있으나, 그 기전은 아직까지 정확히 밝혀지지 않았다⁴. 임상 연구 자료에 따르면 염증성 장질환 환자 중 약 1.2~6.7%에서만

폐동맥 색전증이 병발한다고 한다⁵. 저자가 조사한 바, 국내에서는 Chung 등⁶에 의해서 크론병에 합병된 폐색전증 1예만이 보고되었다. 저자들은 25세 남자 환자가 3년 전 크론병으로 진단받고 치료를 지속하였으나 악화와 관해를 반복하던 중, 심계항진 및 호흡곤란으로 시행한 검사에서 폐동맥 색전증이 진단되어 항응고제로 치료한 드문 경험을 하였기에 증례 보고와 함께 문헌 고찰을 하는 바이다.

증 례

환 자: 마○○, 남자, 25세

주 소: 1주 전 발생한 심계항진과 운동 시 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 3년 전 크론병 진단받고 프레드니솔론을 1 mg/kg 고용량으로 복용하여 관해를 이룬 후 감량하면 재발을 반복하던 자로, 내원 2개월 전에도 혈변 및 복통이 악화되어 프레드니솔론 20 mg과 메살라진 2,400 mg을 처방 받았으나 2주 전부터 자가로 약물 복용 중단하고 지내던 중 내원 1주일 전부터 시작된 심계항진과 운동 시 호흡곤란으로 응급실 경유 입원하였다.

과거력: 특이소견 없었다.

가족력: 아버지가 당뇨로 치료중이다.

Address for correspondence: Jeong Sup Song, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 62, Yeouido-dong, Young-dungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Phone: 82-2-3779-1102, Fax: 82-2-786-1518
E-mail: jssong@catholic.ac.kr

Received: Apr. 15, 2009

Accepted: May. 12, 2009

사회력: 비흡연자이다.

신체검사 소견: 환자는 급성병색소견을 보였다. 혈압은 130/75 mmHg, 맥박 137회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36°C이었다. 환자의 피부 및 두부 이학적 검사에서 이상이 없었고, 경부 임파절은 촉지 되지 않았다. 흉부 청진 소견은 정상이었으며, 심음도 정상이었다. 복부 검사에서 압통 및 반동 압통은 없었고, 장음은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 11,280/mm³ (호중구 74.7%, 림프구 19.1%, 호산구 0.6%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판은 429×10⁹/L이었고, 뇨분석과 전해질 검사는 정상이었으며, 적혈구 침강속도는 39 mm/hr, CRP 27.13 mg/L이었다. 대기 중 동맥혈 가스검사는 pH 7.474,

PaCO₂ 26.5 mmHg, PaO₂ 67 mmHg, HCO₃⁻ 19.1 mmol/L, 산소포화도 96.1%이었다. D-Dimer 227 μg/L (normal 0~200 μg/L), PT 12.7 sec (normal 10~14 sec), PTT 29.0 sec (normal 23~35 sec)이었다. 심전도상 동성 빈맥 소견 보였으며 심장 효소 수치는 정상이었으며, BNP 3,320 pg/mL (normal 125 pg/mL 이하)이었다. 자가면역 검사로 시행한 류마티스인자와 항핵항체, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) 검사는 모두 음성이었다. 항인지질 항체는 음성, anti-cardiolipin IgG 1.3 U/mL (normal <10), lupus anticoagulant는 음성이었다. C형 단백(Protein C)의 항원농도는 93.30, 생물학적 활성치는 106% (normal 70~140%)이었고, S형 단백 (Protein S)의 항원농도는 126, 생물학적 활성치 75% (normal 71~103%)였다. Antithrombin III는 86.9% (normal 80~120%)로 정상이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부사진은 정상이었다(Figure 1). 흉부 전산화 단층촬영(CT)에서는 좌측 주폐동맥으로부터 양쪽 폐동맥까지 혈전 소견이 관찰되었다(Figure 2).

경과: 입원 1병일 저 분자량 헤파린(low molecular weight heparin)을 1 mg/kg 2회 피하 투여하고 와파린(warfarin) 5 mg을 병용하였다. 입원 5병일부터 환자는 임상 증상이 호전되었다. 하지 도플러 초음파 검사에서 심부정맥 혈전 소견은 관찰되지 않았고, 입원 11병일에 INR 조절되어 퇴원하였다. 외래 관찰 3개월째인 현재까지 폐동맥 색전증 치료로 와파린 5 mg을 경구 복용하면서 호흡곤란과 같은 증상은 모두 소실되었고, 와파린 복용에 따른 혈변과 같은 부작용은 없었으나, 복통 및 설사 등의 크론병 재발로 인해 스테로이드 30 mg 및 메살라진 2,400

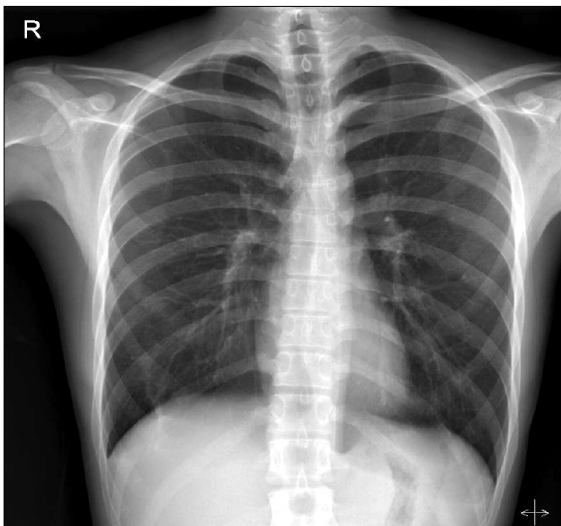


Figure 1. Chest X-ray shows no abnormal findings.

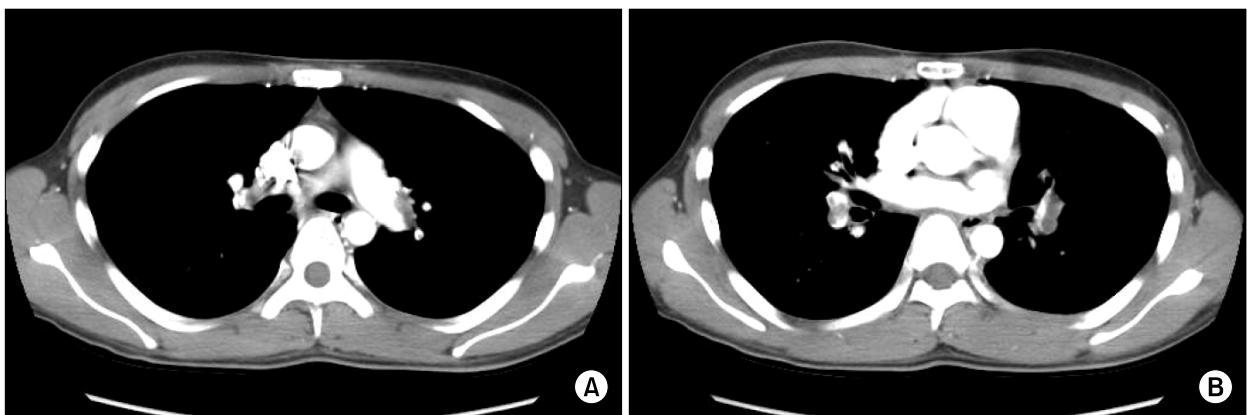


Figure 2. Chest computed tomography demonstrates filling defects from left main pulmonary artery to the both segmental pulmonary arteries (A, B).

mg을 복용중이다.

고 찰

폐동맥 혈전증은 흉부 CT와 같은 진단 검사의 접근성 증대와 악성 종양 등과 같은 기저질환 증가 등의 요인으로 점차 발생 빈도가 높아지고 있다. 2003년 국내에서 발표된 급성 폐혈전 색전증에 대한 전국 규모의 조사에 따르면 본 질환과 연관된 사망률은 9.0%로 비교적 높았다³. 또한, 폐동맥 혈전증 발생의 위험 인자를 분석한 결과 장기간의 부동 상태, 수술, 악성 종양 등의 3가지 원인이 60% 정도를 차지하였고, 그 뒤로 비만, 혈액응고병증, 외상, 중심정맥 삽관 순이었다.

한편, 염증성 장질환은 유전적인 선형 요인에 환경, 감염 등과 같은 유발 요인이 매개하여 비정상적인 면역반응을 일으키면서 만성 염증으로 진행하여 지속적인 장점막 손상을 일으키는 질환으로 궤양성 대장염과 크론병이 주된 형태이다⁵. 염증성 장질환이 폐동맥 혈전증과 연관이 있다는 증례 보고는 1936년 Bargen 등⁷에 의해 처음으로 발표되었다. 염증성 장질환 환자에서 폐동맥 혈전증이 발생하는 빈도는 연구마다 다양하나 평균적으로 1.2~6%로 보고되어, 드문 장의 합병증으로 생각된다⁵. 하지만, 혈전 색전증이 염증성 장질환과 연관이 있음은 그 기전은 명확하지 않으나, 일반적으로 받아들여지는 사실이다⁸. 가능성 있는 기전을 다음과 같은 세 가지 측면에서 생각해 볼 수 있다. 첫째, 염증성 장질환 환자는 급성 염증, 부동 상태, 수술, 스테로이드 치료, 중심정맥 삽관 등 폐동맥 색전증을 흔히 유발하는 후천적 요소에 노출될 확률이 일반인에 비해 높고, 크론병 발생 자체도 잘 알려진 혈전성 위험 인자인 흡연 및 경구 피임제 복용과 연관성이 깊어 이와 같은 요인들이 복합적으로 작용하여 혈전 색전증을 유발할 수 있다⁵. 둘째, 내인적인 요인인 응고병증 이상은 염증성 장질환과 색전증이 동반된 환자의 1/3에서 관찰되는 것으로 알려져 있고, 흔한 이상으로 factor V의 돌연변이, 항인지질항체 양성, 과호모시스테인혈증 등이 있다⁸. 이런 응고병증의 빈도 양상은 일반 환자에서 색전증이 동반된 경우와 다르지 않았다⁸. 반면, 색전증이 동반되지 않은 염증성 장질환 환자에서는 factor V 돌연변이의 빈도가 증가되어 있지 않았다^{9,10}. 이 밖에도 만성 염증 시에 발생할 수 있는 혈소판의 수나 기능의 증가 등이 응고 이상을 유발할 수 있는 하나의 기전으로 제시될 수 있다¹¹. 마지막으로, 크론병과 같은 만성 염증성 장질환 자체가 혈전 색

전증의 독립 위험 인자일 가능성이⁴. 이에 대해 Miehlsler 등⁵이 연구한 조사에 따르면, 염증성 장질환 환자의 6.2%에서 혈전 색전증이 발생한 반면 대표적인 만성 염증성 질환인 류마티스 관절염에서는 2.1%, 만성 장질환 중 하나인 celiac disease에서는 1%에서만 발생하였다. 환자 수가 많지 않아 해석에 신중을 기해야 하겠지만, 대표적 염증성 질환인 류마티스 관절염보다 빈도가 높고, 장질환의 하나인 celiac disease와 비교할 때도 빈도가 더 높아, 크론병이나 궤양성 장질환 등의 만성 염증성 장질환 그 자체가 혈전 색전증을 유발하는 인자일 가능성을 제시하였다. 또한 이 연구에서는 장협착, 장누공, 장농양 등과 같은 만성 염증성 질환의 활성도가 심할수록 그리고 병변의 범위가 넓을수록 혈전 색전증의 발생 빈도가 더 높은 것으로 보고되었다. 염증성 장질환이 있는 일본인 47명을 대상으로 색전 혈전증 유무에 따른 기저 질환의 정도, 응고인자, 혈소판 등을 비교한 Sonoda 등¹²의 연구에서도 응고 인자의 차이는 없었고, 기저 질환 자체가 심할수록 혈전증의 위험률이 증가한다고 하였다. 본 증례의 환자는 폐색전증 발병 당시 앞서 언급한 후천적인 요인들을 가지고 있지 않았으며, 과응고증을 유발하는 약제인 스테로이드 복용 또한 자가로 중단한 상태였다. 또한 모든 응고 이상에 대해 조사를 하지는 못했지만, 시행한 검사실 소견에서는 특이 소견은 관찰되지 않았다. 반면, 환자는 크론병 진단 후 치료를 받는 중에도 재발 및 관해를 반복하였고 최근 2개월 전부터 혈변 및 복통 등의 증상이 악화된 상태에서 폐동맥 색전증이 병발하였기 때문에 크론병 자체 및 질환의 활성도가 증가하여 유발되었을 가능성이 가장 높을 것으로 판단된다. 국내에서 Chung 등⁶에 의해 최초로 보고된 증례에서도 36세 여자가 크론병으로 인해 2년 전 대장 절제술 시행 받은 후 재발한 상태에서 폐혈관 색전증이 발생한 경우로, 이 경우 또한 크론병 자체가 잘 조절되지 않은 것이 과응고 상태를 일으킨 중요한 요인이었을 것으로 생각된다.

염증성 장질환에서 발생한 혈전 색전증의 치료는 일반인에서의 폐동맥 혈전증 치료와 다르지 않으나, 재발 가능성이 충분히 있으므로 재발의 위험도를 평가하기 위해 응고 인자에 관련된 검사들을 시행하는 것이 유용하다⁵. 한편, 염증 자체가 혈전증의 위험도를 증가시키므로 크론병과 같은 기저 질환에 대한 적극적인 치료도 중요하다. 또한 일반인에 비해 크론병 환자가 앞서 언급한 여러 요인들로 인해 폐동맥 혈전증이 발생할 가능성이 더 높기 때문에 예방적인 측면도 고려해야 한다. 먼저 후천적인 위험 요

인을 평가하여 가능하면 이를 제거해야 한다. 제거가 불가능하고 혈전증의 위험도가 높은 경우에는 예방적 항혈전 치료를 시작하기도 한다. 이러한 염증성 장질환에 대한 항응고 치료는 장출혈 같은 부작용을 발생시킬 수 있으므로 주의해야 한다.

결론적으로, 크론병과 같은 염증성 장질환도 폐동맥 색전증을 일으킬 수 있는 인자이기 때문에 이런 환자에서 폐동맥 색전증을 의심할 만한 증상이 있는 경우에는 반드시 본 질환의 가능성을 고려하고 검사를 시행해야 하며, 치료 시에는 폐동맥 색전증 뿐만 아니라 기저 질환인 염증성 장질환에 대한 적극적인 치료 또한 필요하겠다.

요 약

폐동맥 색전증은 적절한 치료를 하지 않으면 사망률이 30%에 이르는 치명적인 질환이다. 장기간의 부동 상태, 수술, 악성 종양 등이 흔한 위험 인자이나, 크론병과 같은 염증성 장질환 또한 드물지만 폐동맥 혈전증을 일으킨다고 알려져 있다. 저자들은 3년 전 혈변과 설사로 크론병을 진단받고 재발 및 관해를 반복하던 25세 남자에서 폐동맥 색전증이 병발한 드문 예를 경험하였기에 증례 보고를 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 2006;295:199-207.
2. Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. Ann Emerg Med 2005;45:302-10.
3. Scientific Committee for National Survey of Acute Pulmonary Thromboembolism, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. The national survey of acute pulmonary thromboembolism in Korea. Tuberc Respir Dis 2003;54:5-14.

4. Papa A, Scaldaferri F, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, Bonizzi M, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. Dig Dis 2008;26:149-55.
5. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? Gut 2004;53:542-8.
6. Chung C, Kang DH, Kim EA, Hong SH, Kong HS, Park HC, et al. A case of pulmonary embolism in recurrent ileal Crohn's disease after total colectomy. Korean J Gastrointest Endosc 2001;22:111-5.
7. Barga JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. Arch Intern Med 1936;58:17-31.
8. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004;99:97-101.
9. Liebman HA, Kashani N, Sutherland D, McGehee W, Kam AL. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:830-4.
10. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. QJM 1997;90:183-8.
11. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease--pathogenetic role and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:237-47.
12. Sonoda K, Ikeda S, Mizuta Y, Miyahara Y, Kohno S. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2004;39:948-54.