고신대학교 의과대학 학술지 제23권 제3호
Kosin Medical Journal
Vol. 23. No. 3, pp. 86~89, 2008

Clopidogrel 복용 중 발생한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예

신성훈

고신대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Clopidogel Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Seong-Hoon Shin

Department of Internal Medicine Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is an extremely rare and life-threatening condition, which is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, acute renal failure, fever and changes in mental status. Pregnancy, toxins, malignancy, antineoplastic agents and thienopyridines (clopidogrel and ticlopidine) are known to precipitate it. Clopidogrel, a widely used antiplatelet agent, has been rarely reported to cause TTP. We report a case of clopidogrel-induced TTP. An 81 year old male patient suffered an acute ischemic stroke. Clopidogrel (75mg) was started daily and the platelet count was normal on the 2nd and the 22th day of its administration. On the 45th day, he showed thrombocytopenic purpura and stuporous mentality. Under the diagnosis of TTP, a plasma exchange was performed and his condition eventually returned to normal platelet count and normal mental status.

Key words : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Clopidogrel, Plasma Exchange

서 론

Thienopyridine(clopidogrel, ticlopidine)은 경구용 항혈소판제의 일종으로 혈전 예방과 관상동맥 또는 말초 혈관의 중재 시술 후 혈전 예방을 위해 사용되고 있다.[1] Clopidogrel (Plavix)은 혈소판의 ADP (adenosine diphosphate) 수용체의 대항체 (antagonist)이다.[1] Ticlopidine이나 aspirin보다 부작용은 적으면서 효과적으로 혈소판을 억제하여, 동맥경화증과 연관된 급성 혈관성 질환에 많이 사용된다.[2] Clopidogrel은 드물지만 혈전성 혈소판 감소성 자반증 (thrombotic thrombocytopenic purpura: 이하TTP로 약함)을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있고 미국보고에 의하면 발생 빈도는 매년 백만명 당 3.7명 정도이다.[3] 저자는 clopidogrel 투여 직전 및 직후 혈액검사 소견이 정상이었던 환자에게서 clopidogrel 복용 후 45일 째에 예상치 못하게 급격히 TTP 발생하였으나 조속한 진단과 혈장 교환술을 포함한 치료로 회복된 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 우리나라의 경우 thienopyridine계 약제 중 ticlopidine에 의한 TTP는 보고된 바 있으나 thienopyridine계 약제이기는 하나 다른 작용기전에 의해 TTP를 야기하는 clopidogrel 유발 TTP의 증례 보고는 없었다.

교신저자 : 신 성 훈
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실
TEL : 051-990-6107
FAX : 051-990-3005
E-mail : ssh1533@hanmail.net

증 례

환 자 : 81세/남자

주 소 : 2일간의 의식저하와 마비성 구어장애 (dysarthria)

현병력 : 본원 방문하기 6년 전 두통을 주소로 타 병원 방문하여 고혈압, 당뇨, 뇌경색증 으로 진단받고 항고혈압제(amlodipine 10mg/일, Hydrochlorothiazide 25mg/일)와 경구용 혈당 강화제(glimepiride 2mg/일) 복용 중이었다. 최근 변화된 뇌경색증상으로 내원 45일 전 부터 clopidogrel 75 mg/일을 추가 처방받아 복용하였다. 내원 4일 전부터 전신에 출혈성 반점 관찰되었고 전신 무력감이 발생하였다. 내원 2일 전에는 말이 어눌해지고 의식

저하소견 관찰되어 평소 다니던 타 병원 경유하여 본원 방문하였다.

과거력 : 6년 전에 진단받은 고혈압, 당뇨 이외는 특이소견 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

사회력 : 흡연은 하루에 반 갑 정도 20년간 피웠고 20년 전부터 금연하였다.

신체검사 소견 : 환자는 급성병색을 보였으며, 내원 당시 혈압 160/95 mmHg, 맥박수 96회/분, 호흡수 18회/분, 체온 38.1℃였다. 신경학적 진찰에서 의식 상태는 명료하지 않았으며 지남력 상실과 정확한 의사소통은 불가능하였다. 상,하지에 점출혈(petechiae) 관찰되었고 복부 진찰 결과 간과 비장은 만져지지 않았으며, 경부, 액와부, 서혜부 림프절 종대도 관찰되어 있지 않았다.

검사 소견 : 혈액 검사에서 혈색소 수치는 10.7 g/dL, 헤마토크릿 29.2%, 백혈구 수치 4,700 /mm^3, 혈소판 수치 37,000 /mm^3으로 혈소판 감소 소견 보였다. 말초 혈액 바른 표본(peripheral blood smear) 검사에서 혈소판 감소 보였으며 미세혈관병성 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia) 소견과 분열적혈구(schistocyte) 다수 관찰되었다. (Fig. 1) 그물 적혈구(reticulocyte) 수치는 7.23% (정상:0.45-2.28)로 증가되어 있었으며. Haptoglobulin은 8 mg/dL(정상: 19-170 mg/dL)로 감소하였고, 형광 항핵 항체(fluorescent antinuclear antibody, FANA) 시험은 음성으로 나왔다. 항혈소판 항체(antiplatelet antibody)는 음성이었으며 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase)는 1235 U/L로 증가되어 있었다. 프로트롬빈 시간 및 활성화 부분트롬보플라스틴 시간은 정상이었다. GOT/GPT 48/56 IU/L, BUN/Cr 58/2.2 mg/dL 보였으며 동맥혈 가스 검사 결과는 pH 7.370, pCO2 35.8 mmHg, pO2 71.3 mmHg, base excess 1.5 mmol/L, HCO3 20.5 mmol/L, SaO2 94.3%였다.

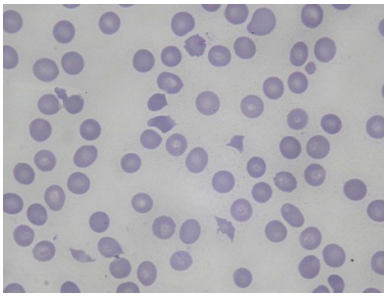
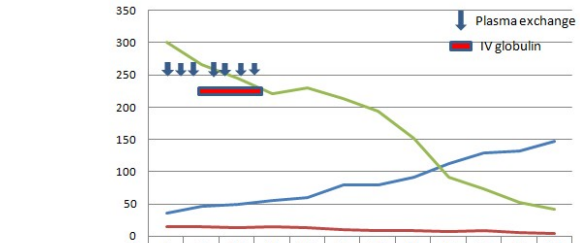


Fig. 1 Peripheral blood smear shows schistocytes and thrombocytopenia, implying microangiopathic hemolytic anemia.

방사선 소견 : 흉부 X-선 사진은 특이 소견 없었고 뇌자기공명영상 에서는 좌후두엽의 이전 뇌경색 소견 관찰되었으나 이전 사진과 변화는 없었다.

임상경과 및 치료 : 내원 2일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일에 혈장 교환술을 시행하여 매회 혈장 3000cc를 총 7회 교환하였고 혈장 교환술을 시행하지 않는 내원1일, 3일, 4일, 5일, 6일, 9일 에는 신선동결혈장(Fresh Frozen Plasma)을 각각 3 단위 씩 투여 하였다. 내원 4일, 6일, 8일, 12일, 21일 째 각각 농축 적혈구 800ml를 수혈하였다. 내원 7일째부터 아이비글로불린(IV globulin)을 0.4g/kg로 5일 간 투여하였다. 치료반응의 중요지표인 일반혈액검사의 변화는 (Fig.2)에 정리하였다. 환자는 내원 35일 째부터 의식 회복 소견 보였고 내원 40일 경 부터 재활 치료를 실시한 후 내원 49일째 퇴원하였다. 환자는 다른 항혈소판 제제(Cilostazol 100mg 2회/일)로 변경하여 치료 중이며 치료 종결 3년 까지 뇌혈관 질환 발생없이 지내고 있다.



	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
PLT/mm3	36	46	50	56	60	79	80	92	113	129	132	147
Fagmented RBC/HPF	15	15	14	15	13	10	9	8	7	8	6	4
LDHx10 IU/L	300	266	244	220	230	213	193	152	92	73	53	42

Fig. 2 Platelet count, LDH level, Fragmented RBC count/High Power Field during the treatment(daily Plasma Exchange, FFP infusion and IV globulin infusion) and follow up period.

고 찰

Thienopyridine(clopidogrel, ticlopidine)는 경구용 항 혈소판제의 일종으로 혈전 예방과 관상동맥 또는 말초 혈관의 중재 시술 후 발생할 수 있는 혈전 예방을 위해 사용되고 있다.[1] Clopidogrel은 드물지만 TTP를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.[1] TTP의 발생 빈도는 매년 백만명 당 3.7명 정도로 보고되고 있고 경피적 관상동맥 중재술 시행 환자 중에는 0.02-0.06%에서 발생하는 것으로 보고되고 있어 일반인들 보다는 높은 발생율을 보인다.[2,3] thienopyridines 중에서도 최근 심각한 혈액학적 부작용을 보이는 ticlopidine을 대신하여 clopidogrel을 선호

하는 경향을 보인다.[1,3,4] 초기 무작위 배당 연구에서는 clopidogrel 사용 환자에서 TTP의 발생이 없었다고 보고하였으나 판매 후 조사에서 몇몇 보고가 확인되었다. [1,5,6] 그러나 확실히 ticlopidine 보다는 발생 빈도가 낮았으며 8,500-26,000 명 중 한명 정도 발생하는 것으로 확인되었다.[1,6,7] clopidogrel에 의해 발생하는 TTP의 임상 양상은 ticlopidine에 의해 야기되는 TTP와 다른 경향을 보이는데 Bennett 등의 보고에 의하면 clopidogrel에 의해 유발되는 TTP의 경우 치료 시작 2주 경에 발생하며 ticlopidine에 의해 발생하는 TTP는 그 보다 더 늦게 발생하는 것으로 알려져 있다.[1,2,4,7] 그리고 혈장교환술에 대한 반응도 ticlopidine에 의한 TTP의 경우 더욱 빠르며 좋은 것으로 보고되고 있다. [1,2,4,8] 반면 clopidogrel에 의해 발생하는 TTP의 경우 재발이 흔하고 혈장교환술에 대한 반응이 낮은 것으로 알려져 있다.[1,2,4,8] 이러한 임상 양상의 차이는 비록 이 두 가지 약제가 비슷한 작용 기전을 가지고 있기는 하나 TTP의 발생에 있어서는 작용의 차이가 있을 수 있는 가능성을 시사한다.[8-10] 현재까지 TTP의 정확한 병인이 밝혀져 있지는 않으나 손상된 내피세포에서 혈소판의 활성화와 응집(aggregatin) 유리되는 ultra-large von Willebrand factor multimers (ULvWF)의 축적에 의한 것으로 생각된다.[1,11,12] ULvWFs는 ADAMTS 13이라는 특정 단백 분해 효소에 의해 절단되어 분해되나 선천적으로 또는 항체 형성에 의한 2차적 변화로 심한 ADAMTS 13의 결핍이 발생할 경우 TTP가 발생할 수 있다.[12,13] Tsai 등은 ticlopidine에 의해 야기된 TTP 7례를 보고 하였는데 이들을 모두 ADAMTS 13의 현저한 감소가 관찰되었다.[4,8,11] 이들 감소의 원인은 자가 항체 형성에 의한 것으로 생각되었고 혈장 교환술로 성공적으로 치료되었다.[4,8,11] Bennett 등은 clopidogrel에 의해 야기된 TTP 2례를 보고 하였는데 이 경우는 ADAMTS 13의 결핍이 관찰되지 않았으며 metalloproteinase의 자가 항체에 의한 감소 현상도 관찰되지 않았다.[1,4,6] 이러한 사실을 통해 clopidogrel에 의해 야기되는 TTP의 경우 ticlopidine에 의해 발생하는 TTP와 발생 기전이 다르며 비면역적 작용 기전에 의해 발생한다는 생각을 가지게 되었다.[1,4,6] Mauro 등은 ticlopidine과 연관된 TTP 경우 혈장에서 미세 혈관 내피 세포의 apoptosis가 발생함을 보고하였고 유사한 apoptosis가 idiopathic 과 HIV 환자의 혈장에서도 관찰되었다.[1,14] 그러나 clopidogrel 에 의해 발생한 TTP의 경우 이러한 현상이 관찰되지 않았다.[1,14] Ticlopidine과 clopidogrel에 의한 TTP 발생 기전 차이에 대한 가능성을 보고하였지만 여전히 치료의 근간은 유발 약제를 중단하고 즉각적인 혈장교환술을 시행하거나 혈장주입을 시행하는 것이며 면역 글로불린 또는 스테로이드 투여 등에 대한 효과의 차이를 보고하고 있는 보고는 없는 실정이다.[1,2,4] 치료를 시행 받지 못한 환자의 사망률(mortality)는 50-67%로 높게 보고 되고 있으며 초기 혈장 교환술을 시행한 경우는 20-25% 정도로 감소시킬 수 있다.[1,2,6] 특히 말초 혈액의 혈소판수와 젖산탈수소효소 (lactate dehydrogenase)는 혈장 치료에 대한 반응을 평가하는 중요한 표식자이다.[1,2,6] 치료는 병이 완전회복 될 때까지 지속 되어야 하고 혈장 교환 치료의 기간을 예측할 만한 초기 임상적 지표는 없는 실정이다.[1,2,4,6,10] 혈장 교환이 혈장 주입보다 더 좋은 것으로 보고되었지만 이것은 혈장교환이 혈장주입보다 더 많은 혈장을 주기 때문인 것으로 생각되지 다른 추가적인 잇점은 보고되지 않았다.[6,8,9,10]

요 약

Clopidogrel은 드물지만 혈전성 혈소판 감소성 자반증(TTP)를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.[1,2,4,6] 미국내 TTP의 발생 빈도는 매년 백만명 당 3.7명 정도로 보고되고 있고 경피적 관상동맥 중재술 시행 환자 중에는 0.02-0.06%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다.[1,2,4,6] 저자는 뇌혈관 폐쇄 질환으로 clopidogel을 복용해 오던 환자에서 미세 혈관병 용혈 빈혈 (microangiopathic hemolytic anemia) 급성 신부전, 혈소판 감소에 의한 출혈소견, 의식 장애 발생하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증(TTP)으로 진단하고 혈장 교환술, 면역글로불린 치료 시행 후 호전된 증례 1예를 경험하였기에 보고한다. 호전 이후 다른 종류의 항 혈소판제 사용하였으나 특별한 부작용 관찰되지 않았다. thienopyridine에 의해 야기되는 TTP의 경우 약제별(ticlopidine, clopidogrel)로 발생 기전이 다른 것으로 보고되고 있어 반드시 thienopyridine계의 사용이 불가피한 경우는 다른 종류의 약제로의 변경도 고려해 볼 수 있으리라 생각된다.[1,2,4,6]

참고문헌

1) Bennett CL, Connors JM. : Thrombotic thrombocytopenic

purpura associated with Clopidogrel. N Engl J Med 342:1773-1777, 2000
2) Moake JL : Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 34:83-89, 1997
3) 한지숙, 이선주, 정준표, 조용욱, 고윤웅 : 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 임상상 및 치료에 대한 고찰 대한혈액학회지 21:205-220, 1986
4) Tsai HM, Lian EC : Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 339:1585-1594, 1998
5) 유봉구 김광수 유경무 : 큰 뇌출혈과 말초신경병증을 동반한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예 대한신경과학회지 13:386-390, 1995
6) Petitt RM : Thrombotic thrombocytopenic purpura: A thirty-year review. Semin Thromb Hemost 6:350-355, 1980
7) Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS : Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome; Clinical experience in 108 patients. N Eng J Med 325:398-403, 1991
8) George JN : How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 96:1223-1229, 2000
9) Van GS, Brock P, Van LP, Van Damme LR, Proesmans W, Casteels DM : Successful treatment of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura with plasmapheresis and vincristine. Eur J Pediatr 153:517-519, 1997
10) McTavish D, Faulds D, Goa KL : An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. Drugs 40:238-259, 1990
11) Yu KH, Lee BC, Kwon KH, Song HK, Kim SM : The inhibitory effect of ticlopidine to platelet aggregation. J Korean Neurol Assoc 12:436-443, 1994
12) George JN, El-Horake M : Wiliam' Haematology, 5th ed., New York, McGraw-Hill Book Co, 1995, 1315-1355
13) Chen DK, Kim JS, Sutton DM : Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: review. Arch Intern Med 159:311-314, 1999
14) Mauro M, Zlatopolskiy A, Raife TJ, Laurence J : Thienopyridine-linked thrombotic microangiopathy: Association with endothelial cell apoptosis and activation of MAP kinase signalling cascades. Br J Haematol 124:200-210, 2004