

뇌경색 환자에서 조직 플라스미노겐 활성화제 사용 후 나타난 급성 통풍성 관절염 1예

김명국 · 유봉구

고신대학교 의과대학 신경과학 교실

Acute Gouty Arthritis after Tissue Plasminogen Activator Therapy in a Patient with Acute Cerebral Infarction

Meyung-Kug Kim · Bong-Goo Yoo

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

Abstract

The risk factors of gout are hyperuricemia, purine-rich diet, alcohol consumption, metabolic syndrome, use of diuretics, low-dose aspirin, and renal insufficiency. There is no report for acute gouty arthritis after using the tissue plasminogen activator (tPA). A 78-year-old woman visited emergency room due to sudden onset of dysarthria and left hemiparesis. The patient was treated with intravenous thrombolysis with tPA. After 2 days, she complained pain on both feet. In physical examination, the feet observed reddish swelling and tenderness with local heating sense of the right medial side of first metatarsophalangeal (MTP) joint area. The X-ray of both feet showed multiple small radiodense lesions of the first MTP joint. After administration of oral colchicine and analgesics, her symptoms were subsided. We report a case of acute gouty arthritis after tPA therapy for acute cerebral infarction.

Key words : Gouty arthritis, Tissue plasminogen activator, Cerebral infarction

서 론

통풍은 대사 장애로 인해 증가된 요산이 관절이나 연조직에 침착되어 발생하는 질환으로, 급성 통풍성 관절염, 요산 결절 침착, 요산 요석 및 신병증 등의 양상을 보인다.¹⁾ 임상적으로 무증상 고요산혈증, 급성 발작, 발작간기, 만성 통풍성 관절염의 4단계를 보이는 경우가 많다.¹⁾ 첫 발작은 대개 한 관절에서 나타나며 첫 번째 중족지 관절에서 가장 흔하지만 드물게 통풍 결절이 첫 번째 임상 양상으로 나타나기도 한다.²⁾ 통풍 발작의 위험 요인으로는 고요산혈증이 가장 중요하며 이외에도 여러 가지가 있다.³⁾ 그러나 조직플라스미노겐 활성화제 사용과 관련된 급성 통풍 발작에 대한 보고는 없었다. 저자들은 급성기 뇌경색 환자에서 조직플라스미노겐 활성화제 치료 후

에 발생한 급성 통풍 발작을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

78세의 여자가 갑자기 발생한 구음장애 및 좌측 편마비를 주소로 내원했다. 식사 도중 갑자기 좌측 팔에 힘이 빠졌고 일어나려는데 좌측 다리에도 위약감을 느꼈으며 말을 하는데 발음이 어눌하게 나왔다. 내원 당시 혈압은 170/100 mmHg, 심박동수는 57회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5℃였다. 과거력에서 고혈압, 당뇨병으로 투약 중이었는데 이뇨제는 사용하지 않았고, 1년 전 급성 심근경색증으로 혈관 스텐트 삽입 후 아스피린 100 mg을 복용 중이었다. 관절염이나 다른 특이 병력은 없었고 술은 마시지 않았다. 신체검사에서 키 150 cm, 체중 60 kg, 허리둘레 85 cm이었고, 그 외 이상은 없었다. 신경학적 검사에서 의식수준과 지남력은 정상이었다. 구음 장애가

교신저자 : 유 봉 구
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 신경과학교실
TEL : 051-990-6364, FAX : 051-990-3077
E-mail : ybgne@kosinmed.or.kr

있었고 다른 뇌신경 검사에서는 이상이 없었다. 근력 검사에서 우측 팔과 다리를 어느 정도의 저항을 이기며 들어 올릴 수는 있으나 좌측 보다는 힘이 약했으며 감각 장애는 없었다. 병적 반사나 소뇌기능이상은 없었다. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수는 4점이었다. 혈액검사에서 혈당은 245 mg/dL, 당화혈색소는 8.0%로 증가되어 있었고, 총콜레스테롤 148 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 77 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 46 mg/dL, 중성지방 204 mg/dL 였다. 요산은 5.9 mg/dL로 정상이었다. 우측 급성 뇌경색으로 의심하여 뇌전산화단층촬영 및 확산자기공명영상 후 출혈이 없는 것을 확인하고 정맥내로 조직플라스미노겐 활성화제를 투여하였다. 두 시간 후에 환자의 신경학적 증상은 모두 없어졌고 NIHSS 점수는 0점이었다. 내원 2일째에 환자는 우측 첫 번째 발가락 중족지 관절 내측부 및 좌측 발등부에 열감, 발적 및 부종을 동반한 심한 통증과 압통을 호소하였다(Fig. 1). 단순 X선 검사에서 통풍결절로 의심되는 음영이 우측 첫 번째 중족지 관절 부위에서 보였다(Fig. 2). 급성 통풍 발작으로 진단하여 경구 colchicine 및 소염진통제 투약 후 하루만에 통증은 많이 줄어들었고 3일 후 통증 및 발적, 부종은 소실되었다.



Fig. 1. The physical examination shows reddish swelling and tenderness of the right first metatarsophalangeal joint area.



Fig. 2. Anteroposterior radiography of both feet reveals multiple small tophi of the right first metatarsophalangeal joint.

고 찰

통풍의 진단 기준은 요산 결정이 관절액 속에 존재하거나, 요산 결정을 포함한 요산결절이 있거나, 13가지 임상적 및 방사선학적 항목 중 6개 이상을 만족할 때이다. 13가지 항목은 2회 이상의 급성 관절염의 병력, 24시간 내에 염증이 최고조에 달했던 병력, 단일 관절염, 관절 주위의 발적, 첫 번째 중족지 관절의 통증 및 종창, 편측 제 1중족지 관절의 관절염, 편측 족근 관절의 병변, 통풍 결절, 고요산혈증, 방사선검사에서 관절의 비대칭적 종창 및 미란이 없는 피막하 낭종, 그리고 관절염 발작동안 관절액내에 요산염 결정이 있거나 배양 검사에서 음성인 경우이다.⁴⁾ 통풍성 관절염은 고요산혈증과 관련이 있는데 Campion 등³⁾은 혈중 요산 농도가 7 mg/dL 미만인 경우 연간 통풍 발생률이 0.1%, 9 mg/dL 이상인 경우 4.9% 정도라고 보고하였다. 40세 이상 남자에서 가장 흔한 염증성 관절염이며 남녀 비는 2-7:1로 남자에 많다.⁵⁾ 여자는 여성호르몬의 영향으로 남자보다 요산치가 낮아 통풍 발작이 드문데 폐경 이후에는 발생률이 증가한다.¹⁾ 고요산혈증 외에 통풍발작의 위험인자로는 고퓨린식이, 알콜, 고혈압, 이뇨제 사용, 저용량 아스피린, 대사 증후군, 과체중, 신기능 이상 등이 알려져 있다.^{3,6,7)} 본 증례는 여섯 가지 통풍의 진단기준을 만족하였으며 환자의 과거력에서 통풍의 병력이 없는 첫 번째 발작이었다.

조직 플라스미노겐 활성화제는 발병 3시간 이내의 초급성 뇌경색 환자의 치료제로 사용되는데⁸⁾ 플라스미노겐을 플라스민으로 활성화시키는 단백분해효소이다.⁹⁾ 플라스미노겐 활성화제/플라스민계는 조직형 플라스미노겐 활성화제와 유로키나제형 플라스미노겐 활성화제가 있고 두 가지 중요 역할을 한다. 첫째는 피브린 혈전을 녹여 지혈과 혈관 개통성을 유지하는 것이고, 두 번째는 단백질 장벽의 침투를 도와 세포 이동을 촉진시켜 세포의 기질분해, 종양의 침습성, 조직의 개조, 세포 분화 등에 관여한다.^{9,10)} 또한 퇴행성 관절염이나 류마티스성 관절염 등의 만성 관절염에서 관절 파괴의 병인에도 관여하는데 섬유소용해효소와 그 길항제의 농도가 관련된다.¹¹⁾ 조직 플라스미노겐 활성화제 사용 시 주요 부작용은 출혈이다.⁸⁾ 뇌출혈 발생은 조절되지 않은 세포외 단백질 분해 효소의 작용이 관계되는데 플라스미노겐계와 matrix metalloproteinase (MMP)가 중요한 역할을 한다.^{12,13)} MMP는 정상적인 생물학적 과정인 배발생, 착상, 배란, 자궁확장, 뼈형성, 상처치유, 기관형성, 신경성장, 혈관신생 및 세포사멸 등에

관여할 뿐만 아니라 관절염, 암, 심혈관 질환, 뇌혈액관문의 파괴 등의 다양한 병적 과정에도 연관된다.¹⁴⁾ Chu 등¹⁵⁾의 연구에 의하면 통풍성 관절염의 혈액에서 플라스미노겐계와 MMP-9이 연관이 있으며 플라스미노겐 활성화제의 촉매작용이 관절 염증을 유발한다고 하였다. 본 증례는 급성 뇌졸중후 조직 플라스미노겐 활성화제 사용 후 급성 통풍성 관절염이 발생하였는데 이 기전이 작용했을 가능성을 추측할 수 있을 것이다.

본 증례는 혈액 내 정상 요산치를 보인 환자에서 조직 플라스미노겐 활성화제 투여로 인해 처음으로 통풍성 관절염 발작이 발병한 예이다. 조직 플라스미노겐 활성화제의 흔치 않은 부작용으로 급성 통풍성 관절염이 발생한 것으로 여겨진다.

참고문헌

- 1) Wortmann RL, Kelley WN : Chapter 87, gout and hyperuricemia. In: Harris Jr ED, Editor. Kelley's textbook of rheumatology, 7th ed., Philadelphia, Elsevier Science, 2005, pp1402-1429
- 2) Wernick R, Winkler C, Campbell S : Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. Arch Intern Med 152:873-876, 1992
- 3) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia : risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 82:421-426, 1987
- 4) Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF : Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 20:895-900, 1977
- 5) Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenberg H : The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia, Tecumseh, Michigan, 1959-1960. Am J Med 39:242-251, 1965
- 6) Lin KC, Lin HY, Chou P : Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. J Rheumatol 27:1045-1050, 2000
- 7) Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM : Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol 8:250-261, 1998
- 8) Marler JR, Goldstein LB : Stroke: tPA and the clinic. Science 301:1677, 2003
- 9) Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L, Koziczak M, Nagamine Y : The plasminogen activator system: biology and regulation. Cell Mol Life Sci 56:104-132, 1999
- 10) Plow EF, Herren T, Redlitz A, Miles LA, Hoover-Plow JL : The cell biology of the plasminogen system. FASEB J 9:939-945, 1995
- 11) Brommer EJ, Dooijewaard G, Dijkmans BA, Breedveld FC : Plasminogen activators in synovial fluid and plasma from patients with arthritis. Ann Rheum Dis 51:965-968, 1992
- 12) Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR : Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat Rev Neurosci 2:502-511, 2001
- 13) Rosenberg GA : Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. Glia 39:279-291, 2002
- 14) Nagase H, Woessner JF Jr. : Matrix metalloproteinases. J Biol Chem 274:21491-21494, 1999
- 15) Chu SC, Yang SF, Lue KH, Hsieh YS, Hsiao TY, Lu KH : Urokinase-type plasminogen activator, receptor, and inhibitor correlating with gelatinase-B (MMP-9) contribute to inflammation in gouty arthritis of the knee. J Rheumatol 33:311-317, 2006