고신대학교 의과대학 학술지 제26권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 26. No. 1, pp. 83~87, 2011

심첨부 비후형 심근증에서 C, S 단백이 동반 결핍된 폐동맥 색전증 1례

박성민 · 김병석 · 홍영미 · 박일우 · 박주철 · 정준훈 · 이재우*

왈레스 기념 침례병원 순환기 내과 · 고신대학교 의과대학 순환기 내과*

A Case of Pulmonary Embolism with Protein C, S Deficiency in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy

Seong-Min Park · Byung-Seok Kim · Young-Mi Hong
Il-Woo Park · Ju-Cheol Park · Joon-Hoon Jeong · Jae-Woo Lee

Department of Cardiology, Wallace Memorial Baptist Hospital and Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Pulmonary embolism is caused by various conditions including genetic and acquired factors, and among them, C and S protein deficiency are known as a cause of pulmonary embolism although their incidences are low. Apical hypertrophic cardiomyopathy is known as a subtype of hypertrophic cardiomyopathies which was reported to be a cause of diastolic heart failure or thromboembolism by activating coagulation system, and this may have an effect on developing pulmonary embolism. We report this since we experienced a case of both C and S protein deficiencies in a patient with apical hypertrophic cardiomyopathy who was diagnosed as pulmonary embolism and has been examined to find the cause of the disease.

Key words : Pulmonary embolism; Protein C deficiency Protein S deficiency; Hypertrophic cardiomyopathy

서 론

심첨부 비후성 심근증은 주로 심첨부의 심한 국소 비대, 또는 이로 인한 심근 허혈로 인해 생긴다고 알려져 있는 거대 T파 역위의 존재, 그리고 조영술상 삽(spade) 모양의 좌심실을 특징으로 하며 비후성 심근증의 아형이라고 알려져 있다[1,2].

주로 좌심실 심첨부의 비후로 인해 좌심실 혈류 이상 및 심근 허혈[6]을 일으키기도 하며 좌심실 혈류 정체를 통해 심방외 혈전 및 색전증[7]을 일으키기도 한다고 보고되고 있으나 폐동맥 색전증이 동반된 보고는 없다.

폐동맥 색전증은 유전적, 후천적인 원인 등 다양한 원인에 의해 발생하며 질병 자체 또는 치료 중의 출혈에 의한 합병증, 그리고 재발로 인한 위험성이 있는 임상적으로 매우 중요한 질환이다.

폐동맥 색전증의 원인 가운데서도 C 단백 및 S 단백은 항혈전 작용에서 매우 중요한 인자로서, C 단백 및 S 단백 활성 감소는 매우 드물다[11].

저자는 심장 초음파상 심첨부 비후성 심근증이 있는 환자가 급성 호흡 곤란으로 내원하여폐동맥 색전증을 진단하고 치료한 후 원인을 찾기 위해 시행한 검사에서 C 단백, S 단백이동반 결핍된 증례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received January 17, 2011
Revised January 28, 2011
Accepted February 25, 2011
교신저자 : 정 준 훈
주소 : 부산광역시 금정구 남산동 374-75
왈레스 기념 침례병원 내과,
TEL: 051) 580-1202
E-mail: jjhoon69@yahoo.co.kr

증 례

환 자: 김○희, 여자, 53세.

현병력: 내원 일주일 전 운동시 호흡 곤란 있어 외래 방문하였다. 내원시 시행한 심장 초음파 검사에서 폐동맥 고혈압을 나타내는 우심실 확장 및 좌심실의 D형 변화(D-shape)는 보이지 않았으며 좌심실 구혈율은 56%로 정상 소견 보였으나, 좌심실 심첨부에 국한된 전형적인 심첨부 비후 소견을 보였다.

proBNP 4244 (정상: 0~88 pg/mL)로 현저한 상승을 보여 이완기 심부전 진단 하에 perindopril 8mg, betaxolol 10mg 처방 하였고 경과 관찰 하던 중 내원일 오전 호흡 곤란이 심해져 응급실로 내원하였다.

이학적 소견: 응급실 내원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 110 회/분, 체온 36.8 ℃, 호흡수 26 회/분이었다. 외견상 급성 병색을 보였고, 의식은 명료하였으며 흉부 청진상 심음은규칙적이나 정상보다 빨랐으며 호흡음은 수포음이나 천명음이 없이 정상이었다. 복부 진찰에서 간, 비장 종대는 없었고 복부 청진시 장음 또한 정상이었으며 타진시 통증도 없었다.

심전도 소견: 맥박수 110 회/분의 동성 빈맥이었고 lead 전영역에 걸쳐 거대 T파의 역위를나타내었다. (fig. 2)

흉부 단순촬영 소견: 심장 비대 소견을 보였으나 그 외의 특이 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사시 백혈구 8400 /mm^3, 혈색소 8.1 g/dL, 혈소판 258000 /mm^3이었고 혈청 생화학 검사는 AST 188 U/L, ALT 180 U/L, BUN/Cr 34/0.9 mg/dL, Na/K 139/4.2 mmol/L로 측정되었다. 심장 표지자 검사는 CK 36 U/L (정상: 18~167 U/L), CK-MB 26 U/L (정상: 0~24 U/L), Troponin-I 0.07 ug/L (정상: 0~0.11 ug/L)로 측정되었으며 4시간, 24시간후 재시행하였으나 상승 소견 보이지 않았다. 급성 호흡 곤란과 심전도에서 동성 빈맥 확인되어 급성 폐동맥 색전증 가능성 있어 D-dimer 시행하였고 2011 ug/mL로 현저한 상승 소견 보였다.

임상 경과 및 치료: 응급실 내원시 급성 호흡 곤란과 심전도에서 동성 빈맥 소견, 그리고 혈청 생화학 검사에서 D-dimer의 현저한 상승으로 폐동맥 색전증 의심 하에 흉부 단층 촬영 시행하였으며 좌심실의 전형적인 심첨부 비후 소견과 함께 우측 폐동맥 분지에 색전이 관찰되었다. (fig. 4,5)

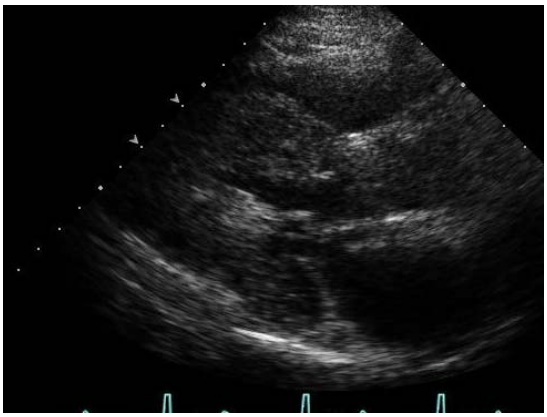

Fig 1. Parasternal long-axis view of patient.
The ventricular septum is asymmetrically hypertrophied compared with the posterior wall.

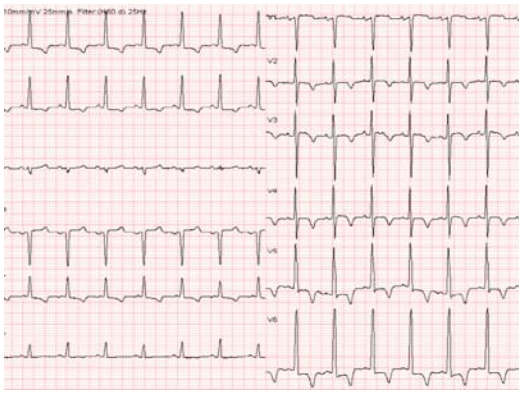

Fig. 2. The ECG on admission shows giant T wave inversion in precordial leads.

폐동맥 색전증으로 진단하고 heparin 4500 ug/mL 정주 후 매일 22500 ug/mL을 점적 주사, 경구 warfarin 함께 투여하고 경과 관찰하였다. 내원 11일째 INR 2.27로 확인되어 heparin 점적 주사는 중단하고 warfarin 단독 투여로 전환 하였으며, 이후 경과 관찰시 호흡 곤란 없어 입원 19일째 INR 2.93 으로 퇴원하였다.

폐동맥 색전증 원인 질환을 알기 위해 시행한 혈액 검사에서 섬유소원(fibrinogen) 260mg/dL (200~400 mg/dL), 항카르디오리핀(anticardiolipin) IgM 음성, 항카르디오리핀 IgG 음성, lupus anticoagulant 음성, 항트롬빈(antithrombin) III 활성도 85% (79~118%), 항인지질항체(anti-phospholipid Ab) IgG 음성, 항인지질항체(anti-phospholipid Ab) IgM 음성으로 특이 소견 없었으

나 C 단백 활성도 62% (73~142%), S 단백 활성도 34% (60~140%)로 감소 되었다.

결론적으로 C 단백 및 S 단백 활성이 동반 감소한 폐동맥 색전증으로 진단하였고 현재까지 항응고제를 지속적으로 투여 중이며, 6개월간 외래에서 추적 관찰 중이나 흉통, 호흡 곤란 등의 재발 증상은 없다.

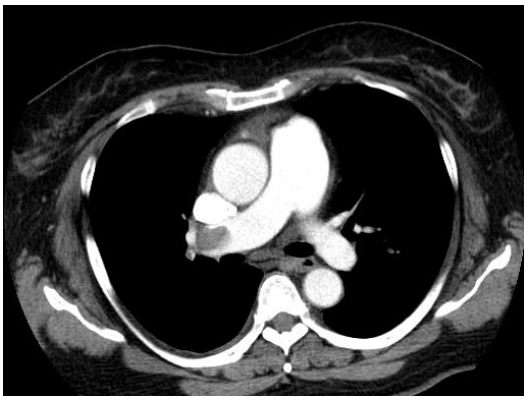

Fig 4. Chest CT findings of the patient on admission. The CT shows pulmonary embolism, whch is seen defect of right main pulmonary artery.

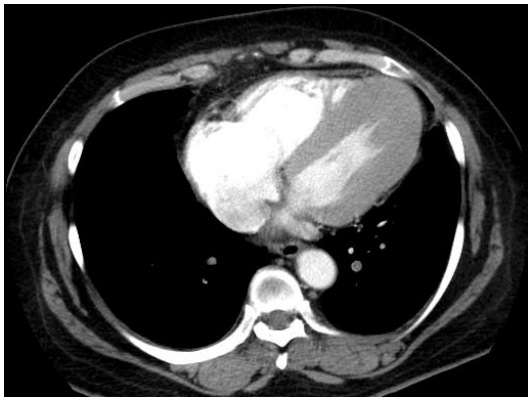

Fig 5. Chest CT findings of the patient on admission. The CT shows apical hypertrophic cardiomyopathy, which is seen with apical hypertrophy of left ventricle

고 찰

심첨부 비후성 심근증은 다양한 임상적, 형태학적인 특징을 갖는 원인 불명의 심근 비대가 동반되는 질병이다. 1976년 Sakamoto[1]와 Yamaguchi[2]등이 심전도의 거대 T파 역위와좌심실 조영에서 좌심실이 삽(spade) 모양의 변형을 보이는 것을 기초로 처음 진단 하였으며, 이후 심장 초음파[3]나 자기 공명 영상[4] 같은 비침습적 방법에 의해서도 확진할 수 있게되었다.

심첨부 비후성 심근증은 비후된 좌심실 벽으로 인한 심근 수축시의 관동맥의 압박, 이로인해 관동맥 혈류의 시간적 흐름의 변화에 따른 심근 허혈, 그리고 비후된 심근의 대사성 요구의 증가로 인해 이완기 충만압이 증가하고 결국 이완기 심부전의 결과를 초래하는 것이주된 병태 생리로 알려져 있다[5,6].

이전의 문헌을 고찰해 보면 심첨부 비후성 심근증은 비후성 심근증 전체에 비해서는 비교적 예후가 양호하다고 보고되어 있으나 심방 세동이 발생 하거나 이완기 심부전으로 진행,악화되는 경우가 많았다[7]. Yamamoto 등은 비후성 심근증과 같이 심장 손상이 있는 경우에혈역학적으로 과응고 상태라고 주장하였으며 심방 세동이 동반되는 경우 응고 체계가 활성화되는 경향이 있다고 보고 하였다[8].

이러한 응고 체계의 활성화로 인해 발생하는 혈전 색전증의 대표적인 것이 폐동맥 색전증이다. 폐동맥 색전증의 발생과 관련하여 혈관내 혈전 형성에 영향을 미치는 3가지 인자는 혈류의 정체, 혈소판의 비정상화로 인한 과응고성, 그리고 혈관 내피 세포의 손상으로 알려져 있다. 폐동맥 색전증은 사망률이 비교적 높은 질환이고 현재까지 다소 논란이 있기는 하나 심부 정맥 혈전증과 같은 범주의 질환으로 생각하고 있으며, 가장 흔한 임상증상은 갑작스런 호흡 곤란으로 알려져 있으나 협심증과 구별하기 힘든 흉골하 통증이 나타날 수도 있다[9]. 흔히 고령 환자에서 수술 및 외상, 혈전증의 과거력, 임신 및 여성 호르몬제 복용, 고지혈증, 당뇨병 등에 의한 혈류 정체로 인해 발생하는 경우가 많지만, 드물게 antithrombin III 결핍, C 단백 및 S 단백 결핍 등의 유전적인 위험인자로 인해 발생할 수도 있으며 이러한 요인이 심부 정맥 혈전 발생 위험을 증가 시킨다는 것은 잘 알려져 있다[10].

C 단백, S 단백은 항혈전 조절 작용에서 매우 중요한 인자이다. C 단백은 비타민 K 의존성 전효소로서 thrombin에 의해 활성화 되어 혈액 응고인자 Va와 VIIIa를 비활성화 시키고혈액 응고인자 Xa에 대한 혈소판 수용체를 차단시키는 기능을 한다. S 단백은 비타민 K 의존성 전효소로서 직접적인 기능은 없으나 C 단백이 혈

액 응고인자 Va를 비활성화 시키는 과정에서 C 단백의 항응고 기능을 항진 시켜 준다. C 단백은 S 단백과 동반하여 혈액 응고인자 V, VIII의 활성을 방해하고 전신적인 과응고 상태를 유발하여 다양한 양상의 혈전 색전증을 발생시킨다. 앞서 언급했듯이 C 단백 및 S 단백 결핍으로 인한 혈전 색전증의 발생빈도는 낮은 편이며 국내의 한 연구 조사를 보면 혈전 색전증에서 C 단백 결핍증은 10.3%,S 단백 결핍증은 6.9% 정도로 나타난 바 있다[11].

본 증례의 환자는 내원 7일전 심전도와 심장 초음파에서 심첨부 비후성 심근증을 진단 받았던 환자로 이후 응급실 내원시 급성 호흡 곤란을 동반함과 동시에 심전도의 동성 빈맥과 D-dimer의 현저한 상승을 보여 바로 흉부 단층 촬영을 시행하고 급성 폐동맥 색전증으로 진단하였다. 이후 heparin 및 warfarin으로 항응고 요법을 시행하였고 호흡 곤란의 점진적인 완화를 보여 퇴원을 결정하였으며, 외래에서 경과 관찰시 C 단백 및 S 단백이 동반 감소된 것을 확인하였다. 퇴원전 관상 동맥 조영술을 시행하려 하였으나 환자가 더 이상의검사를 거부하였고, 호흡 곤란 증상의 소실과 심전도상 내원시에 비해 동성 빈맥의 호전 외에는 변화가 없는 점으로 미루어 국소적인 심근 손상이 없다고 판단하여 추가 검사는 이후에 고려하기로 하였으며, 추후에 C 단백, S 단백에 대한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. (fig. 3)

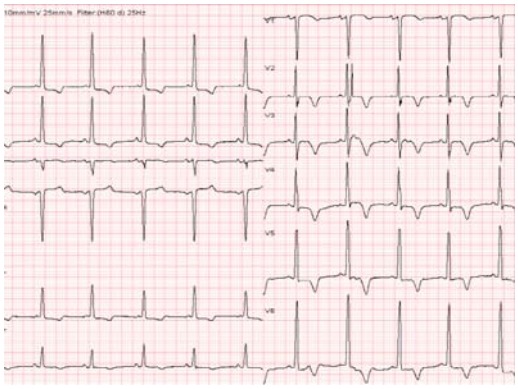

Fig 3. On hospital day 2weeks, the ECG shows no significant interval change compared with admission(figure 1). But sinus tachycardia is not seen in this ECG.

현재로서는 C 단백, S단백 동반 결핍이 폐동맥 색전증의 일반적으로 알려진 원인으로 생각되나 심첨부 비후성 심근증이 이완기 심부전으로 진행, 악화되어 이로 인한 혈액 응고 체계의 활성화 및 과응고 상태로 인해 폐동맥 색전증이 발생하거나 이에 영향을 주었을 가능성 또한 높을 것으로 생각된다[7,8].

본 증례와 유사한 국내 문헌으로 폐동맥 색전증[12] 또는 이와 함께 병발한 비폐쇄성 장간막 허혈증[13]이 있는 환자에서 C 단백만이 단독으로 결핍된 경우가 있으나 C 단백 및 S 단백이 동반 감소된 경우가 보고된 경우는 없다. 또한, C단백 및 S단백이 동반 결핍된 상태에서 대동맥 혈전증[14], 신생아 뇌졸중[15], 간문맥 혈전증[16] 등이 보고되었으나 폐동맥 색전증이 보고된 적은 없다.

국외 논문에서도 C 단백, S 단백이 동반 감소된 상태에서 폐동맥 색전증이 보고된 경우가 1예 있으나[17] 심첨부 비후성 심근증이 동반된 예는 아직까지 보고된 적이 없어 앞으로심첨부 비후성 심근증의 혈역학적 변화로 인한 전신적인 혈전 색전증의 합병증 발생에 대한다양한 고찰과 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

C 단백, S 단백의 결핍은 빈도는 낮으나 폐동맥 색전증을 일으킬 수 있으며, 심첨부 비후성 심근증 또한 이완기 심부전으로 발전하여 응고 체계의 활성화로 다양한 혈전 색전증을 일으키는 것으로 문헌 고찰에서 보고되고 있어 이번 증례와 같이 폐동맥 색전증의 발생에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

저자들은 심전도상 거대 T파 역위를 동반하고 심장 초음파상 전형적인 심첨부 비후성 심근증이 있는 환자에서 폐동맥 색전증을 진단하고 치료한 후 원인을 찾기 위해 시행한 검사에서 C 단백, S 단백이 동반 결핍된 증례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는바이다.

중심 단어: 폐동맥 색전증; C 단백 결핍; S 단백 결핍; 비후성 심근증

REFERENCES

1) Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y, Hayashi, Amano K. Giant T wave inversion a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy of the left ventricle: Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. Japan J Heart 17:611-29, 1976
2) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves(Apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol 44:401-12, 1979
3) Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. Ann I Med 106:663-70, 1987
4) Higgins CB, Byrd BF, Stark D, Mcnamara M, Lanzer P, Lipton MJ, Schiller NB, Botvinick E, Chatterjee K. Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardimyopathy. Am J Cardiol 55:1121-26, 1985
5) Marcus ML, Koyanagi S, Harrison DG, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. Am J Med 75:62-6, 1983
6) Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RD, Watson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. Circulation 71:234-43, 1985
7) Koga Y, Itaya K, Toshima H. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Heart 108:351-59, 1984
8) Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Nakayama T, Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. Am J Coll Cardiol 26:1757-58, 1995
9) Kim DY, Kim CH, Lee GY, Kim YH, Kwon MS. Consideration of pulmonary thromboembolism and anesthesia. Korean J Anesthesiol 41:444-49, 2001
10) Tabernero MD, Tomas JF, Alberca I, Orfao A, Borrasca AL, Vicente V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. Am J Hematol 36:249-54, 1991
11) Lee A, Song KS. Screening results of AT III, protein C and S, and APC resistance for diagnosis of inherited thrombophilia. Korean J Thromb Hemost 2:147-53, 1995
12) Cho JH, Park CW, Cho BR, Choi DH, Cho SJ, Lee SH, Hwang SO, Ahn HC, Ahn ME, Seo JY, You KC. A case of pulmonary thromboembolism associated with protein C deficiency. Korean J Emer 125-28, 2003
13) Seo WT, Park CY, Sohn CI, Jun WK, Kim BI, Jeong ES, Kim HD, Kim YS, Kim MS. Mesenteric venous thrombosis due to protein S deficiency. Korean J Gastroenterol 34:832-37, 1999
14) Song JH, Gweon TG, Min JK. A case of systemic lups erythematous and abdominal aorta thrombosis associated with protein C and S deficiency. Korean J rheumatol16:306-311, 2009
15) Kim EG, Cha EY, Kim SY, Lee WB, Sung IK, Chun CS. Stroke associated with protein C and S deficiency in neonate: report of two case. Korean J Soc Neonatol 14:71-77, 2007
16) Hwang S, Kim DY, Kim MJ, Chon YE, Lee HJ, Park YN, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY. Deficiencies in protein C and S in a patient with idiopathic portal hypertension accompanied by portal vein thrombosis. Korean J Hepatol 16:176-81, 2010
17) Kumar S, Khan I, Milton R, Ali AA, O'Regan DJ. Pulmonary and paradoxical embolism in protein C and S deficient patient. Ann Thorac Surg 80:324-326, 2005