

성인 혈전성 미세혈관병증에 관한 임상적고찰

계명대학교 의과대학 내과학교실

조성수 · 박용일 · 박근용 · 박성배 · 김현철

청주 리라 병원 내과

석

준

서 론

혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)은 병리학적으로 미세혈관이 혈소판 혈전으로 막히는 드문 질환으로 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, 이하 TTP)과 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome, 이하 HUS)을 포함하는 임상증후군이다. 1924년 Moschowitz¹⁾가 처음으로 기술한 TTP는 고열, 혈소판감소증, 용혈성빈혈, 신경학적 이상, 그리고 신부전을 특징으로 하는 임상증후군이며, 1955년 Gasser 등²⁾이 처음으로 기술한 HUS는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증 및 급성신부전증등 3주징(triad)을 특징으로 하는 임상증후군이다.

임상적으로 TTP가 신경학적 증상이 저명한 반면 HUS는 심한 신부전을 동반하는 것이 특징으로 알려져 있으나 성인에서는 이들 두 질환의 임상증상이 서로 중복되어 나타나는 경우가 흔할 뿐만 아니라 경우에 따라서는 임상증상으로 구별이 불가능한 경우도 많다. 최근 이 두질환은 유발요인이나 병인이 비슷할 뿐만 아니라 임상증상이 비슷하여 TTP와 HUS 두 질환을 통칭하여 혈전성 미세혈관병증으로 부르고 있다. HUS는 소아에서는 비교적 흔한 질환으로서 위장염후 주로 발생하는 반면 성인에서는 비교적 드문 질환으로

임신 또는 분만후, 전신성 홍반성 낭창과 같은 전신성 질환 또는 약제 사용 후 이차적으로 발생되고 있다. 그동안 국내에서는 이 질환에 관하여 소아에서는 꽤 많은 보고가 있었으나 성인에서 발생보고는 드물며³⁻⁶⁾ 특히 종합적인 임상보고는 아직도 없는 듯 하다.

저자들은 최근 5년간 계명대학교 의과대학 내과에서 여러가지 원인으로 발생한 혈전성 미세혈관병증 12예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1989년 1월 부터 1993년 8월까지 계명대학교 동산 병원 내과에 입원하여 용혈성 요독증후군이나 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단된 12예의 환자를 대상으로 혈전성 미세혈관 병증의 유발요인, 임상양상, 검사실 소견, 병리조직소견 및 치료와 예후에 대해 조사하였다. 혈액학적 검사중 혈색소, 적혈구 용적, 혈소판, haptoglobin치들은 입원기간중의 최소치를, 백혈구수, 망상적혈구수, prothrombin time 및 aPTT치는 입원중 최대치를 택하였다. 생화학검사는 혈청칼슘치 및 혈청 나트륨치를 제외하고는 모두 입원기간중 최대치를 기록하였다.

이들 환자의 치료는 개개인의 임상경과에 따라 개별적으로 하였으며 신선냉동혈장 주입은 첫 2일동안 20 ml/kg(3~4일), 10 ml/kg(5~6일), 5 ml/kg(7~8일)로 하여 투여하였으며, 혈장교환은 첫 9일 동안에 적어도 6회 정도 시행하는 것을 기본으로 하였는데 첫 3일간은 추정 혈장량의 1.5배의 혈장을, 그 후에는 추정 혈장량과 동량의 혈장을 교환하였다.

접 수 : 1994년 2월 18일

통 과 : 1994년 4월 26일

*이 논문은 1994년도 계명대학교 동산의료원 조사 연구비로 이루어 졌음.

스테로이드 충격요법은 methylprednisolone을 매일 200 mg을 정맥주사하여 반응을 보이면 바로 경구 프레드니솔론으로 60 mg까지 감량하였고 반응을 보이지 않으며 5일간 계속 투여한 후 경구 프레드니솔론으로 대치하였다. 면역글로불린(아이비-글로불린, 녹십자)은 5 mg/kg로 연속 5일간 정맥주사하였다.

결 과

혈전성 미세혈관병증으로 진단된 12예의 원인 및 임상증상은 Table 1과 같다. 총 12명의 환자중 남자가 2명, 여자가 10명으로 남녀비 1:5로 여자에서 월등히 많았으며 평균연령은 36.3세였으며 최저 22세, 최장

Table 1. Etiology and Clinical Manifestations

Case No	Name	Age	Sex	Etiology	Clinical manifestations
1.	KJO	42	F	Diarrhea associated	Bloody diarrhea, fever, seizure
2.	KKA	23	F	Diarrhea associated	Bloody diarrhea, seizure
3.	JOO	37	F	Diarrhea associated	Diarrhea, fever, seizure
4.	STS	32	F	Pregnancy	Postpartum bleeding, seizure
5.	LMH	30	F	Cyclosporine A	Pallor (POD 2 days)
6.	JKO	39	F	Cyclosporine A	Pallor (POD 2 days), fever
7.	LYH	22	F	SLE	Edema, vomiting, seizure
8.	LKH	24	F	SLE	Oliguria, seizure
9.	SKS	34	F	PSGN	Gross hematuria
10.	NWK	46	M	Prostatic cancer	Ascites, epistaxis, confusion
11.	CSB	48	F	Mitomycin-C	Colon cancer, transverse colectomy, edema
12.	SMY	59	M	Metastatic cancer	Post renal transplantation 1mo, GI bleeding
Mean±SD=36.3±11					

Table 2. Presenting Symptoms and Complications According to System

System	Manifestations	No. of cases(%)
Hematologic (n=12)	Anemia	12(100)
	Fragmented RBC	10(100)*
	Thrombocytopenia	10(83.3)
	Leukocytosis	9(75)
	Jaundice	6(50)
	Purpura	4(33.3)
Renal (n=12)	Azotemia	12(100)
	Proteinuria	12(100)
	Hypertension	11(91.6)
	Hematuria	10(83.3)
Neurologic (n=6)	Seizure	6(50)
	Stupor/coma	6(50)
	Confusion	4(33.3)
Gastrointestinal (n=5)	Abdominal pain	5(41.6)
	Nausea/vomiting	4(33.3)
	Diarrhea	3(25)
	Bleeding	3(25)
Systemic (n=5)	Fever	5(41.6)
Pulmonary (n=4)	Pulmonary edema	4(33.3)

*only 10 patients had a peripheral blood smear

59세였다.

발병원인으로는 소아에서처럼 설사나 혈변 등의 전구증상후에 발생하는 전형적인 용혈성 요독증후군이 3예였고, 2예는 신이식후 면역억제제 cyclosporine A 투여후 발생하였다. 전신성 홍반성 낭창환자가 2예, 정상 분만직후 1예, 연쇄상구균감염후 사구체신염환자에서 발생한 예가 1예 있었다. 이 외에도 전립선암에 의한 북막암종증환자와 신이식 1개월 후 경부임파절의 전이암이 각각 1예씩 있었고 대장암 수술후 mitomycin C 투여중 발생한 경우가 1예 있었다.

이들 환자의 각 장기별 임상증상과 합병증은 Table 2와 같다. 혈액학적 이상은 전 환자에서 관찰되었는데 빈혈이 12명환자 전원(100%)에서 동반되었고, 말초혈액 도말검사를 시행한 10예 모두에서 분열적혈구가 관찰되었다. 혈소판감소증이 10예(83.3%), 백혈구증다증이 75%, 황달이 50%에서, 점상출혈이나 자반증이 4예(33.3%)에서 관찰되었다. 신장 및 뇨이상은 전 환자에서 관찰되었으며 이 가운데 질소혈증 및 단백뇨가 전 12예(100%)에서 고혈압이 11예(91.6%), 혈뇨가 10예(83.3%)에서 관찰되었다. 신경학적 이상은 6예(50.0%)에서 관찰되었는데 이 가운데 간질발작 및 혼수나 착란 등이 50.0%에서, 의식장애는 33.3%에서 동반되었다. 위장관증상은 5예(41.7%)에 동반되

었는데 이중 복통(41.6%), 구토(33.3%), 설사와 위장관출혈이 각각 3예(25%)에서 관찰되었다. 전신증상으로는 발열(41.6%)이 동반되었으며 혈장주입이나 혈장교환법 등의 치료도중 폐부종이 4예(33.3%)에서 합병되었다.

혈액학적 소견은 Table 3과 같다. 전환자에서 심한 빈혈이 관찰되었는데 입원기간중 혈색소의 최소치의 평균은 5.7 g/dl였으며 당상적혈구수는 평균 2.8%로 증가되어 있었다. Haptoglobin은 39.3 mg/dl로 감소되어 있었고 말초혈액 도말검사를 시행한 10예 모두에서 분열적혈구 등의 변형적혈구가 관찰되어 미세혈관병증성 용혈성빈혈임을 확인할 수 있었다. 혈소판수치의 최소치는 평균 48,750/mm³로 대부분 심한 혈소판감소증이 있었고 백혈구수의 최대치는 평균이 20,728/mm³로 백혈구증다증이 동반되었다. 혈액응고검사상 prothrombin time과 aPTT는 대부분 정상범위였으며 직접 및 간접 Coombs' 시험은 전 환자에서 음성이었다.

뇨검사 소견은 Table 4와 같다. 전환자에서(+) ~ (+3)의 단백뇨가 관찰되었으며 1일 총노단백 배설량은 평균 3.4 g이었다. 10예에서 현미경적 혈뇨를, 8예에서 농뇨, 6예에서 각종 뇨침사가 관찰되었다.

각종 생화학검사는 Table 5와 같다. 전 환자에서

Table 3. Hematologic Manifestations

Case	No Hb (g/dl) min	Hct (%) min	WBC (/mm ³) max	PLT (/mm ³) min	Ret(%) max	HG (mg/dl) min	PT (sec) max	APTT (sec) max	Coombs test	MAHA
1.	5.1	16.1	23320	20000	5.8	38.0	12.5	25.0	—	+
2.	5.6	17.0	53130	20000	5.2	38.0	13.8	35.3	—	+
3.	6.7	22.4	35200	51000	0.4	38.0	11.9	33.8	—	+
4.	3.4	10.4	23690	20000	4.1	50.5	14.5	30.3	—	+
5.	2.5	6.9	14400	24000	NS	38.0	NS	NS	—	+
6.	4.8	14.6	16260	28000	0.2	38.0	NS	NS	—	+
7.	4.8	15.9	20420	54000	5.1	38.0	10.4	48.1	—	+
8.	6.3	19.6	23680	113000	2.0	NS	11.4	48.1	—	+
9.	5.5	18.5	9490	42000	2.0	38.0	11.2	28.0	—	+
10.	8.1	25.0	10700	49000	2.0	38.0	18.3	46.9	—	+
11.	8.1	26.9	8870	124000	1.8	NS	11.3	28.2	—	NS
12.	7.4	22.3	9580	40000	NS	NS	12.2	45.6	—	NS

M±SD 5.7±1.7 17.9±5.8 20728.3±12921 48750±34991 2.8±2.0 39.3±4.0 12.7±2.3 36.3±8.5

Abbreviation: NS=data not stated, MAHA=microangiopathic hemolytic anemia HG=haptoglobin

max=maximum value during hospitalization, min=minimum value during hospitalization

Table 4. Urinary Findings

Case No	pH	Protein		Glucose	OB	RBC/HPF	WBC/HPF	Cast
		dipstik	24hr(g)					
1.	5.5	+3	14.9	—	+1	many	1	Granular, waxy
2.	5.0	+3	3.6	—	—	many	many	Granular
3.	5.0	+3	1.5	—	+1	many	many	Waxy
4.	5.0	+2	1.7	—	+1	many	many	Negative
5.	5.0	+2	4.0	—	+1	many	many	Negative
6.	5.5	+2	2.5	—	+1	many	many	Negative
7.	7.0	+3	4.4	—	+2	many	5	Granular
8.	6.0	+2	0.7	—	+2	many	many	Negative
9.	5.0	+3	4.3	—	+1	many	many	RBC, Granular
10.	5.0	+1	0.9	—	—	1	5	Negative
11.	5.0	+2	2.1	—	+1	30	5	Negative
12.	5.5	+1	0.3	—	+1	2	13	Granular
Mean±SD=3.4±3.8								

Table 5. Biochemical Changes

Case No	BUN	Cr	Bil	Alb	AST	ALT	LDH	UA	Ca	Na	K
	(mg/dl) max	(mg/dl) max	(mg/dl) max	(g/dl) min	(U/L) max	(U/L) max	(U/L) max	(mg/dl) max	(mg/dl) min	(mEq/L) adm	(mEq/L) max
1.	92	4.0	3.2	2.8	96	27	983	7.1	6.1	142	3.7
2.	182	10.9	2.6	3.3	372	775	2194	22.1	7.0	136	4.6
3.	196	11.6	3.3	2.1	60	64	889	7.8	5.5	148	5.9
4.	116	12.3	0.5	1.7	1483	1112	712	NS	5.4	132	5.7
5.	139	10.4	0.2	2.9	42	16	NS	NS	6.3	145	4.7
6.	136	10.8	0.6	2.8	42	114	NS	NS	6.8	142	5.5
7.	178	11.9	1.3	2.7	898	1325	275	NS	7.9	137	7.9
8.	145	7.1	20.1	2.0	1057	152	542	NS	6.0	140	6.6
9.	86	6.0	0.5	2.6	38	18	171	12.3	7.6	148	6.0
10.	40	1.9	2.6	3.0	448	68	573	NS	7.6	141	5.7
11.	45	3.4	0.8	4.2	38	18	171	NS	7.6	148	6.0
12.	49	3.6	3.2	3.1	807	361	204	5.6	8.1	139	6.1
M±SD	117.0± 54.8	7.8± 3.8	3.2± 5.4	2.7± 0.6	447.0± 498.4	338.0± 466.9	670.5± 612.6	10.9± 6.7	7.0± 1.2	140.6± 4.7	5.6± 1.0

Abbreviation: NS=data not stated, max=maximum value during hospitalization, min=minimum value during hospitalization adm=values on admission UA=uric acid

심한 질소혈증이 있었으며 BUN의 최대치의 평균이 117 mg/dl였고 혈청 creatinine의 최대치의 평균도 7.8 mg/dl로 증가되어 있었다. 간기능검사상 bilirubin은 평균 3.2 mg/dl로 증가되어 있었고 혈청알부민치는 평균 2.7 g/dl로 감소되어 있었다. 전 환자에서

간세포 효소치가 증가되어 있었으며 AST의 최대치의 평균이 447 U/L였고, ALT는 338 U/L였다. 용혈로 인해 LDH가 670.5 U/L로 증가되었고 노산치도 평균 10.9 mg/dl로 증가되어 있었다. 전해질 이상소견으로는 혈청칼륨치가 평균 5.6 mEq/L로 증가되어 있었고

Table 6. Therapy and Clinical Response to Therapy

Case No	Transfusion		Steroid pulse	Plasma infusion	Plasma exchange	r-globulin	Hemo dialysis	Outcome
	RBC	platelet						
1.	+	+	+	+	+	+	+	Recovered
2.	+	+	+	+	+		+	Recovered
3.	+		+	+			+	Expired
4.			+				+	Recovered
5.	+		+				+	Renal failure
6.	+		+	+	+	+	+	Recovered
7.	+		+	+	+		+	Expired
8.			+				+	Expired
9.				+				Recovered
10.			+	+	+			Expired
11.								Recovered
12.	+			+				Expired

혈청칼슘치는 평균 7.0 mg/dl로 저칼슘혈증을 나타내었다. 입원중 혈청나트륨치는 평균 140.6 mEq/L로 정상범위에 있었다.

5예에서 경피적 신침생검을 실시하였는데 사구체 병변은 모세혈관 내피세포의 중창으로 혈관벽이 두꺼워져 있었고 모세혈관내의 섬유소 혈전이나 모세혈관의 동맥류성 확장을 볼 수 있었다. 부분적인 사구체 괴사와 메산지움 기질의 중창이 동반된 환자도 있었으며 소수에서는 세동맥 내막중식으로 인한 혈관비후가 동반되었다.

이들 환자에 대한 치료와 치료에 대한 결과는 Table 6과 같다. 먼저 치료의 근간이 되는 신선냉동혈장 주입과 혈장교환을 각각 8예와 5예에서 시행하였고, 7예는 빈혈이나 혈소판감소증으로 인해 농축 적혈구 및 혈소판 수혈을 하였다. 9예에서 스테로이드 충격요법을 실시하였고, 2예는 감마글로불린을 정맥주사하였다. 8예는 심한 신부전으로 혈액투석을 시행하였다. 신이식환자는 cyclosporine 투여를 중지하고 azathioprine으로 대체하였다.

이들 중 6예(50%)는 후유증없이 완전 회복되었으나 설사와 혈변후 발생한 전형적인 경과를 취한 요독증후군 환자 3예중 1예는 경련지속상태로 사망하였고, 이외에도 전신성 홍반성 낭창에 동반된 2예 모두 사망하였다. 복막암종증 환자 및 전이암 환자 등 4명이 선행 질환의 악화나 중추신경계 합병증으로 사망하여 총 5명(41.7%)이 사망하였고, 신이식후 cyclosporine 투

여에 의한 1예(8.3%)는 신부전상태가 지속되었다.

고 찰

혈전성 미세혈관병증은 신장의 사구체 모세혈관과 세동맥외에도 뇌, 심장, 췌장, 부신 등의 미세순환계에 혈소판과 섬유소로 구성된 초자양 미세혈관 혈전이 형성되는 드문 임상 증후군이다.

혈전성 미세혈관병증은 유발원인에 따라 각종 세균이나 바이러스 감염 특히 verocytotoxin (shiga-like toxin)을 산생하는 균주에 의한 감염성질환과 비감염성질환으로 대별할 수 있는데⁷⁾ 대부분의 소아환자는 위장관염이나 상기도염 등의 감염성질환에 속발되어 나타난다. 이중 verocytotoxin은 E. coli 0157 : H7이나 S. dysenteriae type I, Salmonella 등의 그람음성 간균에서 생산되는 강력한 외독소이다⁹⁾. 아직 국내에서 보고된 소아 용혈성 요독증후군 환자중 E. coli 0157 : H7이나 Shigella가 배양 확인된 보고는 없으며¹⁰⁾ 본 연구에서도 위장관염에 속발된 3예중 대변검 사상 Pseudomonas외에는 검출되지 않았다. 이외에도 coxsackie B virus, Meningococcus, Mycoplasma pneumoniae, Aspergillus¹¹⁻¹⁴⁾ 등의 감염으로 유발된 용혈성 요독증후군이 보고되어 있다.

성인에서는 대부분의 환자가 비감염성으로 발생하는데 특발성, 가족성 및 면역억제제인 cyclosporine A, 항암제인 mitomycin, 경구피임제 등의 약제에 의한

경우와 임신, 장기이식, 악성고혈압, 전신성홍반성낭창, 경피증 등의 전신성질환, 사구체질환 및 각종 중앙 특히 선종에 의한 전이암¹⁵⁻¹⁸⁾에 속발할 수 있다. 본 연구에서도 cyclosporin이나 mitomycin 등의 약제나, 전신성홍반성낭창 환자 및 연쇄상구균 감염후 사구체신염에 속발한 경우와, 각종 악성종양 등 다양한 원인으로 발병하였음을 볼 수 있다.

병인은 아직 완전히 규명되어있지 않으나 첫째, 혈관내피세포의 손상으로 내피세포에서 생산되는 강력한 혈소판 응집 억제물질인 prostaglandin I₂ (prostacyclin)의 생산감소¹⁹⁾ 둘째, 혈관내피세포에서 생산되는 plasminogen activator의 감소로 인한 섬유소용해 (fibrinolysis)의 장애²⁰⁾ 세째, 환자의 혈관내에 혈소판 응집을 촉진하는 물질의 존재²¹⁾ 네째는 비정상적인 응고인자 VIII 다량체 (von Willebrand factor multimer)에 의해 혈소판 응집이 촉진된다는 설²²⁾ 등이 병인으로 거론되고 있다. Prostacyclin은 혈전성 미세혈관병증의 발생기에 합성이 감소되는데 혈관내피세포 손상의 초기에는 prostacyclin의 합성이 촉진되나 내피세포 손상이 진행되면 오히려 prostacyclin 합성이 억제되어 혈소판 응집이 촉진된다. 또한 정상인의 혈청내에 존재하는 prostacyclin 합성 촉진물질이 이들 환자의 혈청에서는 발견되지 않는다¹⁹⁾. 그러나 외부에서 주입된 prostacyclin은 혈전성 미세혈관병을 호전시키지는 못하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁵⁾.

Plasminogen activator 활성도는 혈전으로 폐쇄된 TTP환자의 혈관에서는 발견되지 않으나 동일한 환자의 정상혈관에서는 정상치로 존재하여 이로서 국소적인 혈관내피세포 손상이 plasminogen activator를 억제하는 것을 알 수 있으나 섬유소 형성과 혈소판 혈전과의 상관관계는 명확하지 않다. Streptokinase 주입으로 섬유소 용해를 촉진할 수 있으나 혈전성 미세혈관병증의 치료로는 효과가 없다고 한다¹⁵⁾. 혈소판응집 촉진인자가 TTP환자의 혈청에서 발견되는데 TTP환자의 혈청을 정상인의 혈청과 혼합하면 혈소판응집이 촉진되는 것을 관찰할 수 있으며 이러한 혈소판응집 현상은 헤파린이나 아스피린, antithrombin III 등으로는 억제되지 않으나 정상인의 면역글로불린 G에 의해 효과적으로 억제된다²³⁾. 마지막으로 von Willebrand factor 다량체가 만성 재발성 혈전성 미세혈관병증 환자의 혈청에서 발견되는데 정상 혈청에 존

재하는 von Willebrand factor보다 훨씬 더 크며 혈소판 응집 능력도 더 큰 것으로 알려져 있다. von Willebrand factor 다량체에 의한 혈소판 응집은 신선 냉동혈장주입으로 효과적으로 억제되나 알부민이나 면역글로불린 G 주입으로는 억제되지 않는다¹⁵⁾.

혈전성 미세혈관병증의 특징적인 병리소견은 미세혈관의 초자양 혈전으로서 혈전의 성분은 주로 혈소판과 섬유소로 구성되어 있다. 이러한 미세혈관의 변화는 조직의 허혈성 손상을 유발할 뿐만 아니라 손상된 미세혈관의 사상체 (fibrin strand) 사이를 지나가는 적혈구에 기계적 손상을 입혀 혈관내 용혈과 적혈구의 변형을 초래한다.

성인에서 호발연령은 10세에서 40세 사이이며 남녀비는 2:3으로 여자에 더 빈번히 발생한다²³⁾. Verocytotoxin 생산균주에 의한 감염인 경우에는 전구증상으로 설사가 동반되는데 초기에는 액상 설사로 양이 많으나 이후에는 혈변을 보며 혈액학적 이상과 신부전은 대개 설사가 시작된 후 1주일 후 부터 발생한다²⁴⁾. 이외에도 감기몸살같은 전구증상으로 피로감, 복통, 발열, 오심, 구토 등을 동반할 수도 있다. 출혈은 85% 이상의 환자에서 발견되는 첫 징후로 피부의 점상출혈이나 자반, 육안적 또는 현미경적 혈뇨, 질출혈, 위장관출혈의 형태로 나타난다²⁵⁾. 대부분의 환자에서 신경학적 증상을 동반하는데 두통, 감각이상, 착란, 간질 발작, 혼수 등이 첫증상이거나 그후에 나타나며²⁶⁾ 이러한 신경학적장애는 요독증이나 전해질이상 등 대사장애에 의한 뇌부종이나 고혈압성 뇌증외에 뇌혈관의 미세혈전에 의해 발생한다²⁷⁾.

신장침범은 90%의 환자에서 혈뇨와 단백뇨의 형태로 동반되며 신부전은 중증인 경우에 흔히 동반되는 예후불량 지표이다²⁸⁾. 이외에도 심혈관계 침범으로 심한 고혈압과 망막병증이 동반될 수 있으나 위장관염후에 속발하는 전형적인 용혈성 요독증후군에서는 고혈압이 드물다고 한다⁷⁾. 소수환자에서 심부전과 심근증을 동반한다. 위장관증상으로는 심한 복통과 혈변외에도 심한 경우 장천공을 유발할 수도 있다. 간비장종대와 황달을 동반할 수 있으며 채장경색으로 인한 내당력장애를 나타내기도 한다⁷⁾.

본 연구에서는 83.3%의 환자가 육안적 또는 현미경적 혈뇨를 보였고 피부의 점상출혈이 33.3%, 위장관출혈이 25%의 환자에서 관찰되었다. 신경학적 증상은

50%의 환자에서 관찰되었으며 간질과 착란 및 혼수 등의 의식장애가 중복되어 나타났다. 신장침범은 신부전과 단백뇨가 100%의 환자에서 동반되었다. 이외에도 고혈압이 91.6% 복통과 오심, 구토, 설사 등의 위장관증세가 41.6%, 발열이 41.6%에서 동반되었으며 혈장수혈 등의 치료과정에서 33.3%의 환자에서 폐부종이 동반되었다.

검사실소견은 Coombs시험 음성인 혈관내 용혈성빈혈로 환자의 1/3정도에서 혈색소가 6gm/dl 이하로 감소된다²⁶⁾. 용혈성빈혈로 인해 혈청 간접 빌리루빈과 LDH가 상승하며 말초혈액 도말검사에서 분열적혈구나 변형적혈구가 관찰되고 망상적혈구가 증가되어 미세혈관병증성 용혈성 빈혈을 확인할 수 있다. 혈청 haptoglobin의 감소, 혈장 유리 혈색소치의 증가 및 소변내에 혈색소가 출현한다. 적혈구 지표는 정구성 정색소성 빈혈을 나타낸다²⁶⁾. 혈소판감소증은 거의 모든 환자에서 관찰되며 골수검사에서 저해구는 정상 또는 증가된 양상을 보이고 혈소판의 형태 및 기능장애도 동반될 수 있으나 항혈소판 항체는 검출되지 않는다^{28,29)}. 중성구 증가에 의한 백혈구증다증이 동반되는데 백혈구수가 20,000/mm³ 이상은 예후불량군에 속한다⁷⁾. 대부분의 환자에서 응고기전은 정상이나 10~20%에서 파종성 혈관내응고(DIC) 현상이 동반될 수 있으며 이 경우 섬유소원분해산물(FDP)이 증가되며 소수환자에서는 prothrombin time이 연장된다³⁰⁾. 신침범소견으로 핏뇨와 혈청 BUN, creatinine의 상승을 볼 수 있고 뇨검사에서 육안적 또는 현미경적 핏뇨와 각종 뇨침사와 단백뇨가 동반되는데 경우에 따라 신중후군 범위의 단백뇨를 보이기도 한다. 신부전에 의해 고칼륨혈증과 저칼슘혈증을 보이며 심한 고요산혈증이 관찰되는데 이는 신기능 감소에 의하기보다는 적혈구 용혈과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 혈청 나트륨치는 대체로 감소된다⁷⁾. 저자들의 경우 위보고자들의 성적과 일치하는 소견을 보였으나 혈청 나트륨치는 타보고자의 성적과 달리 고나트륨혈증이 동반된 예도 있었으며 입원당시에는 대부분 정상범위였다.

1960년대까지 치료하지 않은 성인 혈전성 미세혈관병증의 사망율은 90%를 상회하였으나³¹⁾ 이후 각종 다양한 치료법이 개발되고 특히 혈장수혈 및 혈장교환술이 치료에 시도되면서 Bukowski 등³²⁾은 90% 이상의 생존율을 보고하고 있다. 현재까지 치료법은 확립되어

있지는 않으나 조기진단과 수혈, 수분 및 전해질불균형 교정을 위한 투석치료, 고혈압조절 및 경련치료 등의 적극적인 대증요법으로 사망율을 줄일 수 있다.

현재까지 신선냉동혈장주입과 혈장교환이 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있다. Bukowski 등³²⁾은 혈장교환과 신선냉동혈장주입의 치료반응율을 60~80%로 보고하였고 이러한 치료로 환자생존율이 90% 이상으로 향상됨을 보고하였다. 이론적으로 신선냉동혈장주입은 혈전성 미세혈관병증 환자에서 결핍되어있는 혈소판자극인자(platelet activating facotor)의 억제인자나 prostaglandin I₂형성에 필요한 기질, von Willebrand factor 대사 정상화에 필요한 물질 등을 공급해줄 수 있으나³³⁾ 혈장교환술은 결핍인자를 보충할 뿐만 아니라 독성물질을 제거할 수도 있기 때문에 이론적으로 혈장주입법보다 효과적이다. 실제로 캐나다 공동연구에 의하면³⁴⁾ 항혈소판제제와 혈장주입만으로 치료한 군에서는 치료반응율이 31%에 불과하였으나 혈장주입과 혈장교환을 동시에 시행한 군에서는 치료반응율이 78%로 혈장교환술이 혈장주입 단독치료보다 훨씬 효과적이었음을 보고하였다. 투여방법은 다양하나 캐나다 공동연구에서는 혈장 주입의 경우 첫 24 시간동안 30 ml/kg로 투여한 후 15 ml/kg로 감량하여 혈액학적 호전이 있을 때까지 투여하였고 혈장교환의 경우 첫 9일간 적어도 7회 시행하는 것을 기본으로 하여 첫 3일간은 예상 혈장량의 1.5배 혈장을 치환하고 그 후에는 예상혈장량만큼을 교환하였다. 혈장치료의 부작용으로는 혈장의 급속한 주입으로 인한 심부전과 폐부종을 유발할 수 있으며 각종 혈액매개성 질환이 전파될 수 있다²⁸⁾. 저자들의 경우에는 혈장주입의 경우 첫 2일간은 20 ml/kg로 투여하고 2일 간격으로 15 ml/kg, 10 ml/kg, 5 ml/kg로 감량하였으며 혈장 교환은 첫 9일 동안에 6회 시행을 기본으로 하여 첫 3일간은 예상 혈장량의 1.5배, 이후에는 혈장량과 동량으로 교환하였다. 본 연구에서도 치료도중 4예(33.3%)에서 폐부종이 발생하여 앞으로 치료용량에 대한 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

혈전성 미세혈관병증에 가장 먼저 사용된 치료제는 스테로이드이다. 대용량의 스테로이드는 혈전성 미세혈관병증 이외에도 다른 혈관병증에서 혈소판의 수명을 연장시킨다³²⁾. 또 다른 가설은 스테로이드가 자가항체 형성을 억제하고 억제 T임파구 활성도를 증강시켜 병

의 진행을 막는다고 하나 최근에는 스테로이드 단독 치료로는 별다른 효과가 없는것으로 보고되고 있다^{33,35}).

항혈소판제제인 aspirin과 dipyridamole도 혈소판 응집반응을 억제하는 이론적 근거하에 많이 사용되었으나 그 효과는 확실치 않으며 이미 형성된 혈전에는 효과가 없을 뿐만 아니라 오히려 출혈을 야기할 수도 있는 것으로 알려지고 있다. 최근 대량의 면역글로불린 주사가 혈전성 미세혈관병증의 관해에 효과적이라는 보고가 있다³⁶). 면역글로불린 G의 작용기전은 명확하지 않으나 면역 글로불린 G가 혈전성 미세혈관병증 환자의 혈중에 존재하는 혈소판응집인자를 억제하는 것으로 알려져 있다²³). 저자들은 5 mg/kg로 5일간 투여하였으며 치료중 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 이외의 치료법으로 면역억제제인 vincristine³⁷이나 비장적출술이 효과적이라는 보고가 있으나³²) 빈발 재발형이나 다른 모든 치료에 실패했을 때에 한해 고려해볼만하다. Cyclosporine에 의해 유발된 혈전성 미세혈관병증의 치료는 먼저 cyclosporine 투여를 중단하고 혈장교환 등의 적극적인 병합치료가 효과적이다^{38,39}).

저자들의 경우 신이식후 cyclosporine에 의한 혈전성 미세혈관병증 2예 모두 cyclosporine 투여를 중단하고 스테로이드 충격요법과 혈장주입을 시행하여 호전을 보였다. 전체적으로는 12명의 환자중 전이암환자 및 전신성 홍반성낭창환자 등 5예는 원인질환의 악화로 사망하였으나 7예(58.3%)는 완전관해 또는 호전을 보였다.

결론적으로 혈전성 미세혈관병증은 조기에 정확한 진단과 적극적인 혈장치료를 포함한 병합치료를 시행함으로써 보다 높은 관해율과 환자생존율을 기대할 수 있으며 앞으로 각각의 치료법에 대한 잘 대조된 전향적인 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 혈전성 미세혈관병증은 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP)과 용혈성 요독증후군(HUS)를 포함하는 성인에 드문 임상증후군이다. 소아에 비해 예후가 불량하나 정확한 진단 및 적극적인 치료로 생존율을 높일 수 있는 질환으로 알려져 있다.

방법 : 1989년 1월부터 1993년 8월까지 계명대학교 동산병원 내과에서 혈전성 혈소판감소성 자반증이나 용혈성 요독증후군으로 진단된 12예의 환자를 대상으로 혈전성 미세혈관병증의 유발원인, 임상상, 검사실 소견 및 치료와 예후에 대해 조사하였다.

결과 : 남녀비는 1 : 5로 여자가 많았으며 평균연령은 36.3세(22~59)였다. 유발원인은 설사와 혈변에 속발한 경우가 3예였고, 2예는 전신성 홍반성 낭창, 2예는 cyclosporine A, 1예는 mitomycin 치료중 발병하였다. 이외에도 악성종양 2예, 분만직후 1예 및 연쇄상구균감염후 사구체신염에 속발한 경우가 각각 1예 있었다. 빈혈과 질소혈증 및 단백뇨가 전환자에서 동반되었고 고혈압이 91.6%, 신경학적이상 50.0%, 위장관증상은 41.7% 환자에서 동반되었다. 혈액학적 검사 소견으로는 혈색소 5.7 g/dl, 혈소판수 48,750/mm³, 백혈구수 20,738/mm³였으며 Coombs 시험은 전 환자에서 음성이었다. 뇨검사상 혈뇨가 83.3%, 농뇨 66.6%, 각종 뇨침사가 50.0%환자에서 관찰되었다. 전환자에서 단백뇨가 있었으며 1일 총 뇨단백 배설량은 평균 3.4 g이었다. 생화학검사상 최대치의 평균은 BUN 117 mg/dl, 혈청 creatinine 7.8 mg/dl였고, LDH 670.5 U/dl, 혈청 나트륨 140.6 mEq/L, K 5.6 mEq/L였다, 7예에서 성분 수혈을 하였고 8예에 혈장주입을, 5예에서 혈장교환을 실시하였다. 스테로이드 충격요법을 9예에 시행하였고 2예는 면역 글로불린을 주사하였다. 8예는 혈액투석을 시행하였다. 6예(50%)는 후유증없이 완전 회복되었으나 설사를 동반한 전형적인 환자 3예중 1예와 전신성 홍반성낭창에 동반된 2예 및 복막암종증 환자와 전이암 환자등 5예(41.7%)가 사망하였고 cyclosporine 투여에 의한 1예(8.3%)는 신부전상태가 지속되었다.

결론 : 혈전성 미세혈관병증은 조기에 정확한 진단과 혈장치료를 포함한 적극적인 병합치료를 시행함으로써 보다높은 환자생존율을 기대할 수 있으며 앞으로 각각의 치료법에 대한 잘 대조된 전향적인 연구가 있어야 할것으로 생각된다.

— Abstract —

A Clinical Aspect of the Adult Thrombotic Microangiopathy

Seong Soo Cho, M.D., Yong Il Park, M.D.
Keun Yong Park, M.D., Sung Bae Park, M.D.
and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung
University School of Medicine, Taegu, Korea

Jun Suk, M.D.

Department of Internal Medicine,
Lee-Rha Hospital, Cheungjoo, Korea

Objectives: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are rare clinical entities characterized by platelet thrombi occluding the microvasculature. These two entities have been linked to similar precipitating factors, leading many to favor the notion that they actually represent different clinical manifestations of same disease that is currently referred to as thrombotic microangiopathy. In the early reports, the mortality from thrombotic microangiopathy was nearly 100%. Since the advent of plasma therapy patient's survival has been improved greatly.

Methods: From January 1989 to August 1993, 12 adult patients with thrombotic microangiopathy were evaluated with respect to etiology, clinical and laboratory data at the time of admission and response to therapy.

Results: They ranged in age from 22 to 59 years old (mean age 36.3 years) with female preponderance (Female: male=5:1). In three patients, thrombotic microangiopathy was associated diarrhea, whereas in nine, it was associated with another disease (2 with lupus erythematosus, 2 with cancer, 2 with cyclosporine A, each 1 with pregnancy, poststreptococcal glomerulonephritis and mitomycin). Five cases had prodromal illness characterized by abdominal pain or bloody diarrhea, six had seizure. Mean laboratory values at presentation were follows, Hb 5.7 g/dl, PLT 48,750/mm³, WBC 20,728/mm³, BUN 117 mg/dl, creatinine 7.8 mg/dl, bilirubin 3.2 mg/dl, AST 447.0 U/L, ALT 338.0 U/L, LDH 670.5 U/L, uric acid 10.9 mg/dl, all cases had proteinuria and eight cases with microscopic hematuria.

Eight (67%) patients were treated with plasma manipulation, i.e., plasma infusion, plasma pheresis, or

both; seven (58%) patients received blood transfusions in forms of whole blood or packed red cells because of severe anemia. Other forms of treatment were steroids (9 patients) and intravenous infusion of r-globulin (2 patients). Eight (67%) patients required hemodialysis during the acute phase of the disease. Of the 12 patients, six (50%) had recovered a normal renal function, one had persistent renal failure. Five (42%) patients died due to either underlying disease or CNS insufficiency.

Conclusion: Early diagnosis and introduction of plasmapheresis and plasma infusion seems to increase the survival rate.

Key Words: Thrombotic microangiopathy,
Hemolytic uremic syndrome,
Thrombotic thrombocytopenic purpura

REFERENCES

- 1) Moschcowitz E: *Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries in a hitherto undescribed disease*. Proc NY Pathol Soc 24:21, 1924
- 2) Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Dechslin R: *Hamolytische-uramische syndrome: Bilaterale nierenRindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anemien*. Schweiz Med Wochenschr 85: 905, 1955
- 3) 박성배, 김현철, 박관규, 권건영: 신이식후 발생한 용혈성 요독증후군 1예. 대한신장학회지 10:118, 1991
- 4) 이광순, 김원배, 이동화, 강득용, 박희숙: 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예. 대한혈액학회지 22:321, 1987
- 5) 김창수, 진동규, 석준, 김동진, 박훈기, 정태시, 차대룡, 조원용, 김형규: 용혈성 요독증후군 2예. 대한신장학회지 12:119, 1993
- 6) 한지숙, 이선주, 정준표, 조용옥, 고운용: 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 임상상 및 치료에 대한 고찰. 대한혈액학회지 21:205, 1986
- 7) Neild GH: *Hemolytic uremic syndrome*. Nephron 59: 194, 1991
- 8) Martin DL, MacDonald KL, White DL, Soler JT, Osterholm MT: *The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota*. N Engl J Med 327:1161, 1991
- 9) Pavia AT, Nichols CR, Green DP, Tauxe R, Mottice S, Greene K, Wells JG, Siegler RL, Brewer ED, Hannon D, Blake PA: *Hemolytic uremic syndrome*

- during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in institutions for mentally retarded persons: Clinical and epidemiologic observation. *J Pediatr* 116: 544, 1990
- 10) Kim KM, Suh IS, Kim CW, Cho YJ: Etiology of childhood diarrhea in Korea. *J Clin Microbiol* 27: 1192, 1989
- 11) Berberich FR, Cuenen SA, Chard RL, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Three cases with platelet and fibrinogen survival studies. *J Pediatr* 84:503, 1974
- 12) Nussbaum M, Dameshek W: Transient hemolytic anemia and thrombocytopenic episode with probable meningococcemia. *N Engl J Med* 256:448, 1957
- 13) Singer K, Bornstein FP, Wile SA: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2:542, 1947
- 14) Crain SM, Chondhury AM: Thrombotic thrombocytopenic purpura. A Reappraisal *JAMA* 246:1243, 1981
- 15) Byrness JJ, Moake JL: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: Evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Hematol* 15:413, 1986
- 16) Remuzzi G: HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32:292, 1987
- 17) Zimmerman SE, Smith FP, Coffey RJ, et al: Gastric carcinoma and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. Med J* 284:1432, 1982
- 18) Medani CR, Pearl PL, Hall-Craggs M: Acute renal failure, hemolytic anemia and thrombocytopenia in poststreptococcal glomerulonephritis. *South Med J* 80: 370, 1987
- 19) Cohen N: Prostacyclin deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 6:748, 1979
- 20) Kwaan HC, Gallo G, Potter E, et al: The nature of the vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 68:1169, 1968
- 21) Lian ECY, Harkness DR, Byrness JJ, Wallach M, Nunez R: The presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 68:1169, 1968
- 22) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432, 1982
- 23) Lian ECY, Mui PTK, Siddiqui FA, Chiu AYY, Chiu LLS: Inhibition of platelet aggregating activity in thrombotic thrombocytopenic purpura plasma by normal adult immunoglobulin G. *J Clin Invest* 73:548, 1984
- 24) Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus G, Lior H: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verocytotoxin producing *E. coli*. *J Infect Dis* 151:775, 1985
- 25) Lukes RJ, Rath CF, Stenssy CN, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical and pathology findings in 49 cases. *Proc Amer Soc Hemat Montreal* 1960 *Blood* 17:366, 1961
- 26) David LS, Daniel CB, Joel AG: Thrombotic microangiopathy: A case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 3:35, 1992
- 27) Bale JF, Brasher C, Siegler RL: CNS manifestations of the hemolytic uremic syndrome. *Am J Dis Chil* 134: 869, 1980
- 28) Eknayan G, Riggs SA: Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 6:117, 1986
- 29) Aderka D, Kjaldett M: Morphologic abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Hemoatol* 67:119, 1982
- 30) Ekberg M, Nilsson IM, Denneberg T: Coagulation studies in hemolytic uremic syndrome and thrombocytopenic purpura. *Acta Med Scand* 196:373, 1974
- 31) Kennedy SS, Zacharski LR, Beck JR: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemostasis* 6:431, 1980
- 32) Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, Groppe CW, Weick JK, Livingston RB: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: An overview. *Semin Thromb Hemostasis* 7:1, 1981
- 33) Shepard KV, Bukowski RM: The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions and plasma exchange. *Semin Hematol* 24:178, 1987
- 34) Gail AR, Kenneth HS, Noel AB, et al and the Canadian Apheresis Study Group: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 6:325, 1991
- 35) Bruke HA, Hartmann RC: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Patients with remission associated with the use of large amounts of steroids. *Arch Intern Med* 103:105, 1959
- 36) Raniele DP, Spsahl JA, Kjellstrand CM: Should

- intravenous immunoglobulin G be first-line treatment for acute thrombotic thrombocytopenic purpura? case report and review of the literature. Am J Kidney Dis* 18:264, 1991
- 37) Gutterman LA, Stevenson TD: *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. JAMA* 247:1433, 1982
- 38) Van Buren D, Van Buren CT, Flkechnr SM, Maddox AM, Verani R, Kahan BD: *De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine, Surgery* 98:54, 1985
- 39) Wolfe JA, McCann RL, Sanfilipo F: *Cyclosporine associated microangiopathy in renal transplantation: A severe but potentially reversible form of early graft injury: Transplantation* 41:541, 1986
-