

항생제 치료로 유발된 혈액응고 제V인자에 대한 후천적 억제인자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²진단검사의학과

임두호¹ · 김태오¹ · 정유문¹ · 김원장¹ · 박승정¹ · 이제환¹ · 장성수²

Antibiotic-Induced Acquired Factor V Inhibitor

Doo-Ho Lim¹, Tae-Oh Kim¹, Yumun Jeong¹, Won-Jang Kim¹, Seung-Jung Park¹, Je-Hwan Lee¹, and Sung-Soo Jang²

*Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Acquired factor V inhibitor is a rare condition with a variety of clinical manifestations that range from no bleeding symptoms to life-threatening hemorrhage or thromboembolic events. Treatment is determined by the clinical course and focuses on controlling the hemorrhagic event and decreasing the antibody titer if bleeding symptoms are present. We report herein a case involving a 70-year-old man who developed acquired factor V inhibitor after antibiotic administration (11-day course of ceftriaxone and successive 5-day course of piperacillin-tazobactam) for pneumonia. His condition was characterized by elevated prothrombin and activated partial thromboplastin times without bleeding events. Coagulation factor assays revealed undetectable factor V activity and a factor V inhibitor level of 3.29 Bethesda units. After cessation of the antibiotics, both the prothrombin and activated partial thromboplastin times gradually normalized. (Korean J Med 2014;87:105-109)

Keywords: Factor V deficiency; Inhibitor; Blood coagulation factor; Factor V; Antibiotics

서 론

응고인자(coagulation factor)에 대한 후천적 억제인자(acquired inhibitor)는 드문 응고 장애 질환으로 현재까지 제VIII인자에 대한 억제인자가 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 상대적으로 빈도가 낮은 후천적 제V인자 억제인자는 1955년 Höder에 의해 처음 보고되었으며 진단 기술의 발달 및 우형 트롬빈

(bovine thrombin)의 사용으로 인해 1980년 중반 이후 증례 보고가 증가하였다[1]. 후천적 제V인자 억제인자는 수술 전과 수술 중 우형 트롬빈의 사용, 항생제, 수혈, 최근의 수술, 악성 종양, 자가 면역 질환 등과 연관되어 발생하며 특별한 선행요인 없이 특발성으로 발현되기도 한다. 임상증상은 무증상, 경증에서 중증의 출혈, 혈전증에 이르기까지 다양하며 치료는 증상에 따라 신선 냉동 혈장(fresh frozen plasma, FFP)

Received: 2013. 8. 21

Revised: 2013. 10. 2

Accepted: 2013. 10. 4

Correspondence to Je-Hwan Lee, M.D., Ph.D.

Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3218, Fax: +82-2-3010-6885, E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

및 혈소판 수혈, 면역억제요법, 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin), 혈장교환술 등이 이용되고 있다[1,2].

우리나라에서는 채장암 수술 후 발생한 제V인자 억제인자 1예가 2008년 처음으로 보고되었으며[3] 억제인자를 정량적으로 측정하지는 못하였지만 특발성으로 발생한 제V인자 결핍증(idiopathic factor V deficiency)을 면역억제제 투여로 치료한 증례가 2012년 보고되었다[4]. 다른 선행요인 없이 항생제 치료 후 제V인자 억제인자가 유발된 외국의 보고들이 몇몇 있으나[5-8] 아직 국내에서는 보고된 적이 없다. 저자들은 폐렴을 동반한 중증 대동맥판 협착증(aortic valve stenosis) 환자에서 항생제 투여 후 발생한 후천적 제V인자 억제인자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

70세 남자 환자가 내원 9일 전 호흡곤란으로 연고지 병원에 입원하였고 폐렴을 진단받고 입원 당일부터 ceftriaxone을 투여받았다. 환자는 30년 전 왼쪽 폐에 늑막염을 앓았으며 5년 전 전립선 비대증을 진단받고 alpha blocker를 복용 중이었다. 수술력 및 수혈력은 없었으며 출혈성 질환의 가족력도 없었다. 연고지 병원 입원 당시 측정한 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)은 1.0 국제정상화비율(international normalized ratio, INR) (참고치: 0.8-1.3), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)이 32.3초(참고치: 25.0-35.0초)로 정상이었다. 심장 초음파 검사에서 중증 대동맥판 협착증이 확인되었고 경피적 대동맥 판막 삽입술(transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 시행을 위해 본원 심장내과에 입원하였다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 92/55 mmHg, 맥박 109회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.7°C였으며 의식은 명료하였다. 흑색변, 혈변, 혈뇨, 객혈은 없었고 신체 검사에서 명, 혈중, 혈관절 등의 출혈 소견은 관찰되지 않았다. 백혈구 10,000/ μ L, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 254,000/ μ L이었으며 PT는 1.37 INR, aPTT는 35.5초로 약간 연장되어 있었다. 폐렴에 대해 ceftriaxone을 유지하였고 입원 3일째 흉부 방사선 사진에서 우하엽에 경화(consolidation)가 증가하여 항생제를 piperacillin-tazobactam으로 변경하였다. 입원 6일째 PT가 3.16 INR로 연장되었고 FFP 3단위를 수혈하였으나 입원 7일째 PT는 8.14 INR, aPTT는

Table 1. Coagulation test results on hospitalization day 7

Parameter	Reference range	Measured value
Platelets, $10^3/\mu$ L	150-350	344
PT, INR	0.8-1.3	8.14
aPTT, sec	25-35	117.3
Fibrinogen, mg/dL	200-400	649
D-dimers, μ g/dL	< 0.5	0.5
Antithrombin III, %	80-120	86
Factor II, %	79-131	73
Factor V, %	62-139	< 1
Factor X, %	77-131	79
Factor VII, %	20-129	42
Factor VIII, %	50-150	114
Factor IX, %	65-150	88

117.3초로 더 연장되었다. 혈소판 344,000/ μ L, 섬유소원 649 mg/dL (200-400 mg/dL), D-dimer 0.50 μ g/dL (< 0.50 μ g/dL), 섬유소 분해산물(fibrinogen degradation factor) 0.8 μ g/dL (< 5.0 μ g/dL)로 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)에 합당하지 않았다(Table 1). 100% 활성도의 응고인자를 포함한 정상인의 혈장을 사용하여 혼합 검사를 시행하였고, PT는 환자혈장이 8.22 INR, 혼합혈장이 2.25 INR (혼합 직후)와 3.34 INR (2시간 항온 후)로 교정되지 않았으며 aPTT도 환자혈장 121.5초, 혼합혈장이 121.5초(혼합 직후)와 111.4초 (2시간 항온 후)로 교정되지 않아 응고인자 억제제의 존재를 시사하였다. 응고인자들에 대한 활성도 검사 결과 제V인자의 활성도는 < 1%로 매우 감소하였고, 제II인자의 활성도는 61%로 약간 감소하였으나 다른 제VII인자, 제VIII인자, 제IX인자, 제X인자는 정상 활성도를 보였다(Table 1). Bethesda assay로 시행한 제V인자 억제인자 역가(titer)는 3.29 Bethesda unit이었다. 간 기능과 신기능 수치는 정상이었고 항핵 항체, 항인지질 항체, 혈청 보체를 포함한 면역학적 검사에서도 이상소견은 없었다. 이상의 결과로 환자에서 관찰된 PT와 aPTT 연장은 항생제 치료 후 후천적으로 발생한 제V인자 억제인자에 의한 것으로 판단하였다.

입원 8일째 항생제를 piperacillin-tazobactam에서 meropenem으로 바꾸고 입원 9일째와 11일째 FFP를 각각 3단위, 5단위 투여하였으나 PT와 aPTT는 입원 14일째부터 서서히 호전되었다(Fig. 1). 입원 14일째 meropenem을 levofloxacin으로 교체하였고 입원 21일째 PT 3.32 INR, aPTT 62.7초까지 호전되

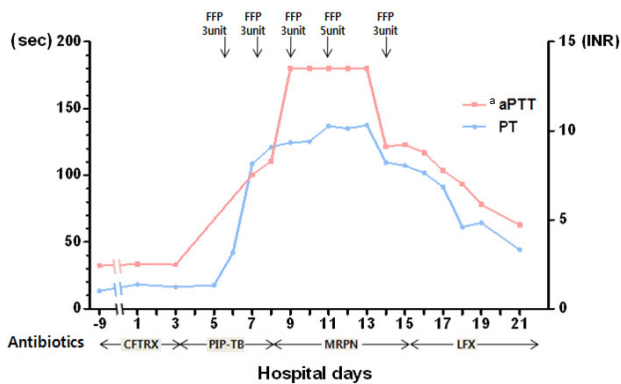


Figure 1. Time course of PT and aPTT during antibiotic therapy. PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; CFTRX, ceftriaxone; PIP-TB, piperacillin-tazobactam; MRPN, meropenem; LFX, levofloxacin; INR, international normalized ratio. ^aaPTT 180 indicates > 180 seconds.

었다. 그러나 입원 21일째 심실세동으로 인한 심정지가 발생하였고 기관 삽관 및 심폐 소생술 후 자발순환은 회복(return of spontaneous circulation)되었으나 폐렴이 악화되어 입원 30일째 사망하였다.

고 찰

후천적 제V인자 억제인자는 드문 응고 장애 질환으로 1955년에서 2004년까지 전 세계적으로 150예 정도가 보고되었고 [9], 2004년 이후 약 25예가 추가로 보고되었다. 후천적 제V인자 억제인자는 다음 세 가지 기전에 의해 유발되는 것으로 알려져 있는데, 첫 번째는 이전에 건강했던 사람이 수술, 항생제 투여, 수혈 후에 혹은 악성 종양이나 자가 면역 질환을 앓고 있는 사람에서 자발 자가항체(spontaneous autoantibody)가 생기는 경우이고, 두 번째는 선천적 혈액응고 제V인자 결핍증 환자가 혈장 수혈 후 동종항체(alloantibody)가 발생하는 경우이며, 세 번째는 수술 전이나 수술 중 국소 우형 트롬빈(topical bovine thrombin)에 노출된 후 항우형 제V인자 교차반응 항체(cross-reacting anti-bovine factor V antibody)가 발생하는 경우이다[2]. 그리고 위와 같은 선행요인 없이 특발성으로 발생하는 후천적 제V인자 억제인자의 경우도 약 20% 정도인 것으로 알려져 있다[3]. 본 증례의 환자는 국소 우형 트롬빈에 노출, 수술의 과거력, 악성종양 및 자가 면역 질환 등의 선행요인 없이 항생제 투여 후 PT와 aPTT가 연장되었고 의심되는 항생제를 중단한 후 PT와 aPTT의 호전 경

과를 보여 항생제 치료 후 후천적 제V인자 억제인자가 발생하였던 것으로 생각된다.

후천적 제V인자 억제인자와 연관된 항생제는 주로 cephalosporin, aminoglycoside, penicillin계열로 알려져 있다[6]. 한 연구에서는 1955년에서 1998년까지 후천적 제V인자 억제인자 105예 중 베타 락탐 항생제와 연관된 것이 66예라고 보고하였는데, 이들 중에는 우형 트롬빈에 노출, 수술력이 있거나 악성종양 또는 자가 면역 질환이 동반된 경우가 많았다[1]. 또 다른 연구에서 국소 우형 트롬빈에 노출, 최근의 수술력, 악성종양 또는 자가 면역 질환이 동반된 경우는 제외하고 항생제와 연관된 후천적 제V인자 억제인자 16예를 보고하였는데 cephalosporin이 6예, streptomycin이 6예였고 이외 gentamycin, chloramphenicol, ampicillin, piperacillin-tazobactam 등이 있었다[5]. 본 증례에서는 제V인자 억제인자가 확인되기 전에 ceftriaxone과 piperacillin-tazobactam을 투여하였고 두 항생제 중 어떤 것이 후천적 제V인자 억제인자를 유발했는지, 아니면 베타 락탐 항생제인 두 가지 모두 제V인자 억제인자 발생에 기여했는지 명확하진 않다. 하지만 이후 투약한 meropenem을 levofloxacin으로 바꾸기 전부터 PT와 aPTT가 호전되었던 것으로 보아 meropenem은 제V인자 억제인자와 연관이 없었을 가능성이 높다.

대부분 중증의 출혈 경향을 보이는 후천적 제VIII인자 억제인자와는 달리, 후천적 제V인자 억제인자의 임상증상은 무증상에서 중증의 출혈, 혈전증에 이르기까지 다양하다[2]. 제V인자 활성도 및 제V인자 억제인자 역가와 출혈 증상 사이에 상관관계를 보이지 않았다는 몇몇 연구들이 있기는 하지만 제V인자의 활성도가 낮을수록 그리고 제V인자 억제인자의 역가가 높을수록 출혈 경향이 높아지는 것으로 보고 있다[1,4]. 다른 선행요인과 비교할 때, 우형 트롬빈에 노출된 후 제V인자 억제인자가 발생한 대부분 환자들은 출혈 증상 없이 검사실 이상소견만 보였다는 보고가 있다[1]. 그러나 Ortel 등[2]은 선행요인과 상관없이 제V인자 억제인자가 제V인자의 경쇄C2 구역의 아미노말단 영역에 결합하는 경우, 다른 영역에 결합할 때보다 출혈 증상을 보이는 빈도가 높음을 보였고 따라서 선행요인보다 제V인자 억제인자의 구조가 출혈 정도에 영향을 준다고 보았다. 혈액 내 제V인자의 약 20%는 혈소판의 알파 과립(alpha granule)에 저장되어 있고 혈소판 내에 있는 제V인자는 혈소판이 활성화되기 전까지 제V인자 억제인자에 의해 상대적으로 덜 파괴되는데,

이것도 후천적 제V인자 억제인자 환자의 다양한 임상 양상과 연관이 있을 것으로 생각된다[6]. 매우 드물게 제V인자 억제인자 환자에서 뇌경색이나 심부 정맥 혈전증(deep vein thrombosis)과 같은 혈전 합병증을 보이는데, 이러한 사실은 제V인자가 응고촉진(procoagulant) 작용뿐 아니라 항응고(anticoagulant) 기능과도 연관되어 있음을 시사한다[2]. 본 증례의 환자는 제V인자 활성도가 1% 미만으로 낮았으나 출혈 증상을 보이지 않았는데, 입원 기간 동안 혈소판 수가 250,000/μL 개 이상 유지되었던 점으로 보아 혈소판 알파 과립 내의 제V인자가 응고 과정에 많은 부분 기여했을 것이라고 생각할 수 있고, 제V인자 억제인자가 경쇄C2 구역의 아미노말단 영역이 아닌 다른 영역과 결합하는 구조를 가졌을 것이라고 추정할 수 있다.

후천적 제V인자 억제인자는 PT와 aPTT가 동시에 연장될 경우 의심해 볼 수 있으며, 혼합 검사를 시행하였을 때 PT와 aPTT가 교정되지 않고 제V인자의 활성도가 감소하여 있으면 진단할 수 있다[1]. 제V억제인자의 정량적 측정은 항체의 중화능(neutralizing activity)을 이용하는 Bethesda assay로 가능하다. 이 방법에서 억제인자의 역가는 순차적으로 희석시킨 환자의 혈장을 동량의 정상 혈장과 혼합한 후 37°C에서 2시간 동안 보관하였을 때, 정상 혈장에 포함된 제V인자를 50% 중화시키는 환자 혈장 희석도의 역수(reciprocal of the dilution)로 정의한다. 본 증례에서는 PT와 aPTT가 동시에 연장되었고 혼합 검사에서 PT와 aPTT가 교정되지 않았으며 응고인자 중 제V인자의 활성도만 심하게 감소하여 있어 제V인자 억제인자를 진단할 수 있었다. 또한 Bethesda assay를 이용하여 제V인자 억제인자의 역가도 확인할 수 있었다.

후천적 제V인자 억제인자의 낮은 발병률로 인하여 현재까지 정립된 치료 지침은 없으며 주로 유발 요인과 임상증상에 따라 치료가 이루어진다. 항생제 등과 같이 의심되는 유발 요인이 있는 경우 유발 인자를 즉시 제거하고 출혈 증상이 없으면 특별한 치료 없이 주의 깊게 경과관찰(close monitoring)할 수 있다[2,4]. 출혈 증상을 보이는 경우 다음 두 가지에 초점을 맞추어 치료를 하는데, 첫째는 출혈을 조절하는 것이고 둘째는 억제인자를 제거하는 것이다. 제V인자의 경우 단독 제제를 구할 수 없으므로 제V인자를 포함하고 있는 FFP, 혈소판을 수혈하거나 우회(bypassing) 약물인 프로트롬빈 복합 농축물을 투여한다. Knöbl 등[1]의 조사에 의하면 출혈이 발생한 환자에서 FFP 투여 시 7.7%, 혈소판 투여 시

42.2%, 프로트롬빈 복합 농축물 투여 시 12.5%의 지혈 성공률을 보였으며 Ang 등[10]의 조사에서는 FFP 투여 시 15%, 혈소판 투여 시 69%, 프로트롬빈 복합 농축물 투여 시 80%의 지혈 성공률을 보였다. FFP의 지혈 성공률이 낮은 이유는 FFP 내에 포함된 제V인자의 농도가 낮으며 수혈을 하자마자 체내에서 제V인자 억제인자에 의해 쉽게 비활성화되기 때문이며, 혈소판 투여 시 지혈 성공률이 FFP보다 높은 이유는 혈소판의 제V인자는 혈소판이 활성화 될 때까지 혈소판의 알파 과립에 저장되어 있어 제V인자 억제인자로부터 덜 중화되기 때문으로 생각된다[1,2,10]. 프로트롬빈 복합 농축물의 지혈 성공률은 두 연구에서 상반된 결과를 보였는데 조사 대상자 수가 각각 9명, 5명으로 적었던 것이 다른 결과를 보이는 데 영향을 미쳤던 것으로 생각되며 프로트롬빈 복합 농축물의 효과를 일반화하기에는 아직 자료가 부족하다. 억제인자를 제거하는 방법으로는 면역억제요법, 정맥 면역글로블린, 혈장교환술이 있다. 면역억제요법으로 가장 흔히 사용되는 약물은 steroid이며 이외 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, rituximab 등이 사용된다. 최근 한 조사에 의하면 면역억제요법, 정맥 면역글로블린, 혈장교환술을 시행하였을 경우 각각 83%, 38%, 63%에서 치료 효과를 보였다[10]. 후천적 제V인자 억제인자 환자가 혈전 증상을 보이는 경우 와파린이나 헤파린으로 항응고 요법(anticoagulation therapy)을 시행하는데 이 경우 제V인자 억제인자가 PT 및 aPTT의 감시(monitors)를 방해할 수 있어 주의를 요한다[2]. 본 증례에서는 후천적 제V인자 억제인자 진단 후 유발 요인으로 생각된 piperacillin-tazobactam을 바로 중단하였고, 중단 7일 후부터 PT와 aPTT가 서서히 호전되었다. 본 증례 환자에서 출혈 증상은 없었으나 입원 6일, 7일, 9일, 11일째 FFP를 수혈하였고 FFP 수혈 후 시행한 혈액 검사에서 PT와 aPTT가 호전을 보이지 않아 이전 연구에서 보였던 것처럼 FFP의 효과는 낮았던 것으로 생각된다.

본 증례에서는 폐렴을 동반한 중증 대동맥관 협착증 환자에서 항생제 투여 후 PT와 aPTT가 동시에 연장되었고 혼합 검사에서 교정되지 않았으며 제V인자 활성도가 감소되어 제V인자 억제인자를 확인할 수 있었다. 본 증례의 환자는 수혈력, 국소 우형 트롬빈에 노출, 최근의 수술력, 악성 종양 또는 자가 면역 질환의 증거 없이 항생제 사용 후 제V인자 억제인자가 발생하였고 의심되는 항생제를 제거한 후 PT와 aPTT가 호전되었다. 이는 다른 선행요인 없이 항생제에 의

해 유발된 후천적 제V인자 억제인자로 생각되며 국내에서의 첫 보고이다. 후천적 제V인자 억제인자는 다양한 요인에 의해 유발되고 특별한 선행요인 없이도 발생할 수 있어 명확한 원인을 찾는 것이 쉽지 않으나 본 증례의 환자에서와 같이 유발 요인의 제거만으로도 호전될 수 있어 원인을 찾으려는 노력을 게을리하지 말아야 할 것이다.

요 약

후천성 제V인자 억제인자는 드문 응고 장애 질환으로 무증상에서 중증 출혈 혹은 혈전증과 같은 다양한 임상 상을 보인다. 수술 전과 수술 중 우형 트롬빈의 사용, 항생제, 수혈, 최근의 수술, 악성 종양, 자가 면역 질환 등과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있으며 특별한 선행요인 없이 특발성으로 발현되기도 한다. 저자들은 다른 선행요인 없이 항생제 투여 후 제V인자 억제인자가 유발된 증례를 경험하였고 이는 국내에서 보고된 예가 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 제V인자 결핍증; 억제인자; 혈액 응고인자; 제V인자; 항생제

REFERENCES

1. Knöbl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:305-318.
2. Ortel TL. Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies. *J Lab Clin Med* 1999;133:326-334.
3. Kim SY, Kim HK, Kim SW, Cho HI. A case of acquired factor V inhibitor. *Korean J Hematol* 2008;43:190-193.
4. Ha SH, Kim JH, Jang SY, Hwang JA, Sohn HJ, Yeon JW. A case of acquired factor V deficiency treated with corticosteroids and cyclophosphamide. *Korean J Med* 2012;82:105-109.
5. Wu MT, Pei SN. Development of cephadrine-induced acquired factor V inhibitors: a case report. *Ann Pharmacother* 2010;44:1673-1676.
6. Motwani P, Howard L, Ali SS. Successful management of a possible antibiotic-related acquired factor V inhibitor: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2013;129:182-184.
7. Lopez V, Pflugshaupt R, Büttler R. A specific inhibitor of human clotting factor V. *Acta Haematol* 1968;40:275-285.
8. Lerolle D, Dreyer-Dufer C, Allain JP. A circulating inhibitor specific to factor V. Clinical, biological and therapeutic study (author's transl). *Nouv Presse Med* 1981;10:1483-1487.
9. Favaloro EJ, Posen J, Ramakrishna R, et al. Factor V inhibitors: rare or not so uncommon? a multi-laboratory investigation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:637-647.
10. Ang AL, Kuperan P, Ng CH, Ng HJ. Acquired factor V inhibitor: a problem-based systematic review. *Thromb Haemost* 2009;101:852-859.