

## 루푸스 신염 환자에서 항인지질 항체와 연관된 감염 후 대칭적 말초 괴저

서울적십자병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 서울대학교병원 공공보건의료사업단

이재성<sup>1</sup> · 성지석<sup>1</sup> · 우용문<sup>1</sup> · 조영준<sup>1</sup> · 정범진<sup>1</sup> · 강한나<sup>2</sup> · 김수정<sup>3</sup>

### Symmetrical Peripheral Gangrene Complicating *Escherichia coli* Sepsis Associated with Antiphospholipid Antibodies in Lupus Nephritis

Jae Sung Lee<sup>1</sup>, Jee Seok Seong<sup>1</sup>, Yong Moon Woo<sup>1</sup>, Young Jun Cho<sup>1</sup>, Beom Jin Jeong<sup>1</sup>, Han Na Kang<sup>2</sup>, and Su-Jung Kim<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Seoul Red Cross Hospital, <sup>3</sup>Division of Public Health Medical Service,  
Seoul National University Hospital, Seoul University College of Medicine, Seoul, Korea

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease that involves vascular thrombosis and pregnancy morbidity associated with elevated titers of antiphospholipid antibodies. APS can affect any organ and has a variety of clinical manifestations. Infections can be associated with thrombotic events in APS, including the potentially fatal subset catastrophic APS. We report a case of extensive symmetrical peripheral gangrene complicating *Escherichia coli* sepsis associated with antiphospholipid antibodies in a patient with lupus nephritis. (Korean J Med 2014;87:379-382)

**Keywords:** Antibodies; Antiphospholipid; Lupus nephritis; Gangrene; Thrombosis

## 서 론

항인지질 증후군은 비정상적으로 활성화된 응고체계에 의해 반복적인 동·정맥 혈전증 또는 유산이나 조산 등을 유발하는 자가 면역 질환이다. 이 증후군은 독립적으로 발생할 수 있으며, 전신 홍반 루푸스 및 감염, 약물 등에 의해서도 이차적으로 발생할 수도 있다[1,2]. 혈전은 다양한 크기의 혈관에 서 모두 발생할 수 있고 부위에 따라 다양한 임상 양상과 심

각한 합병증이 발현될 수 있으며 급성 감염은 항인지질 항체와 혈전 생성을 촉진하여 심할 경우 파국성 항인지질 증후군과 같은 치명적인 합병증을 유발시킬 수도 있다[3,4].

이에 저자들은 요로감염 패혈증 후 다발성 장기부전을 보인 루푸스 신염 환자에서 항인지질 항체와 연관된 광범위한 대칭적 말초 괴저를 경험하였고 항생제와 고용량 prednisolone, 항응고제 사용으로 호전시킨 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2013. 12. 3

Revised: 2014. 1. 8

Accepted: 2014. 3. 4

Correspondence to Su-Jung Kim, M.D.

Division of Public Health Medical Service, Seoul National University Hospital, Seoul University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0055, Fax: +82-2-2072-0374, E-mail: annie8012@naver.com

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.

## 증 례

**환 자:** 40세 여자

**주 소:** 의식 저하 및 저혈압

**현병력:** 환자는 2년 전에 입국한 베트남 여성으로 내원 20일 전부터 전신 부종이 발생하여 타 병원에 방문하였고 항핵항체, 항이중나선항체 양성(139 IU/mL, 참고치 0-20 IU/mL) 및 신생검상 막성 신병증 소견을 보여 막성 루푸스 신염 진단하에 스테로이드 유지 중 내원 1일 전부터 의식 저하, 저혈압이 발생하여 내원하였다.

**가족력:** 특이소견 없음.

**과거력:** 8년 전 폐결핵을 앓고 완치된 병력이 있으며 음주력 및 흡연력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력 징후는 혈압 80/60 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 29회/분, 체온 38°C였다. 급성 병색이었으며 의식은 혼미하였고 대광 검사 및 동공 크기는 정상이었다. 흉부 검사에서 거친 호흡음과 수포음 청진되었고 복부 검사에서 이상소견은 없었다. 양측 광대뼈 주위로 협부 발진이 관찰되었고 양측 전경골 부위로 함요부종이 관찰되었다.

**검사 소견:** 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 13,400/ $\mu$ L (분절핵 호중구 94%), 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판 39,000/ $\mu$ L였고 CRP 33.3 mg/dL였다. 혈액 응고 검사에서 PT

24.6초(INR 2.31), aPTT 44.1초, D-dimer 22.2  $\mu$ g/mL였다. 생화학 검사에서 BUN/Cr 57/4.32 mg/dL, AST/ALT 199/74 IU/L, ALP 206 IU/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, amylase/lipase 1,019/22 IU/L, Na 147 meq/L, K 3.6 meq/L, Cl 113 meq/L였다. 소변 검사에서 pH 5.5, 단백뇨 2+, 혈뇨 1-4/HPF, 백혈구뇨 5-9/HPF였다. 말초 동맥혈 검사에서 pH 7.25, PaCO<sub>2</sub> 33 mmHg, PaO<sub>2</sub> 76 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14.5 mEq/L, 산소 포화도 92%였다. 면역학 검사에서 C3 41 mg/dL (참고치 90-180 mg/dL), C4 19 mg/dL (참고치 10-40 mg/dL), 형광 항핵항체 양성, 항이중나선항체 7.1 IU/mL였다. 흉부 단순 촬영에서 심비대 소견과 폐부종이 관찰되었다(Fig. 1).

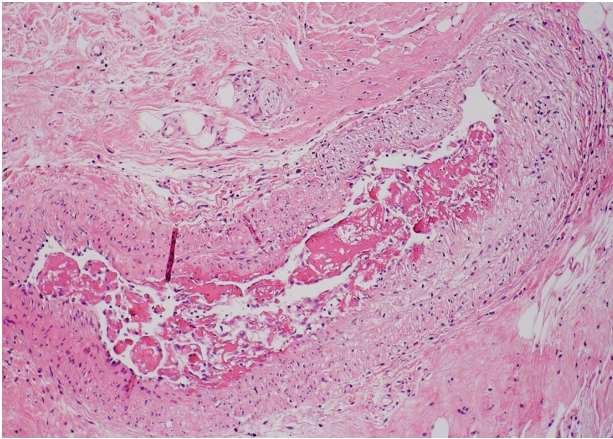
**경과 및 치료:** 입원 후 패혈증과 패혈성 쇼크 진단하에 배양 검사 등을 시행하였고 항생제 및 혈압상승제 투여하면서 집중치료실에서 치료를 시작하였다. 소변량 100 cc/day 미만 이었고 호흡곤란 악화되어 기계환기와 지속성 신대체요법을 시행하였다. 입원 6일째 환자의 의식 수준은 점차 회복되는 양상을 보였고 활력징후는 혈압 113/71 mmHg, 맥박 116회/분, 호흡수 19회/분, 체온 36.6°C였다. 양측 하지 말단 부위로 청색증을 동반한 허혈성 변화가 관찰되었고 하지 혈관의 협



**Figure 1.** The anteroposterior chest X-ray shows cardiomegaly and bilateral pulmonary edema.



**Figure 2.** Gangrene in both pretibial areas and feet.



**Figure 3.** The skin biopsy shows intravascular fibrin thrombus in the deep dermis (H&E, × 100).

착이나 폐색이 의심되어 하지 혈관 조영 검사를 시행하였으나 이상소견은 관찰되지 않았다. 혈액 및 소변 배양 검사에서는 *Escherichia coli*가 배양되어 요로감염 패혈증에 대하여 항생제 유지하면서 경과관찰하기로 하였다. 입원 10일째 지속성 신대체요법 유지하면서 대사성 산증은 거의 호전되었고, 혈압상승제를 모두 중단한 상태에서 활력징후도 안정화되었다. 이에 간헐적 혈액 투석으로 변경하였고 기관 내 튜브를 발관하였으며 루푸스 활성 조절 위해 패혈증 고려한 저용량 Prednisolone 7.5 mg/day을 재투여하였다. 환자는 양측 하지 부위에 심한 통증을 호소하였고 양측 발가락에서 전경골 부위로 괴사성 변화가 빠르게 진행되었다(Fig. 2). 사지 괴저의 원인 감별을 위해 피부과 협진하여 피부 생검 시행하였고, 조직 검사에서 진피 내 모세혈관 속에 혈전이 관찰되었다(Fig. 3). 면역학 검사에서는 루푸스 항응고인자 양성, 항카디오리핀 항체 음성, 베타 당단백 I형 항체 음성 소견을 보였다.

환자는 임상적으로 요로감염 패혈증, 루푸스 신염의 급성 악화 및 항인지질 증후군에 의한 대칭적 말초 괴저 추정 진단하에 항생제 유지하면서 증상 조절을 위해 prednisolone 0.5 mg/kg/day로 증량하였고 항응고제를 투여하였다. 이후 요량이 점차 증가하고, 환자의 임상양상이 급속히 호전되어 혈액 투석을 중단하였다. 고용량 스테로이드 정주 요법은 경구 스테로이드로 바꾸어 용량을 감량하였다. 사지 말단 부위의 괴사는 더 이상 진행하지 않았고 통증도 경감되었다. 이미 진행된 괴사 부위는 전신상태의 호전에도 불구하고 변화가 없어 사지절단을 고려하였으나 환자가 본국에서 치료받

기 위하여 경구 prednisolone 및 항응고제 유지하면서 베트남으로 전원하였다.

## 고 찰

항인지질 증후군은 반복적인 동·정맥 혈전증 또는 유산이나 조산의 병력 같은 임상적인 진단 기준 중 한 가지와 루푸스 항응고인자, 항카디오리핀 항체, 베타 당단백 I형 항체 중 적어도 한 가지 이상의 항인지질 항체가 12주 간격의 혈청 검사에서 양성을 보이는 경우로 정의된다[1]. 항인지질 증후군은 기저 질환 없이 발병한 일차성 항인지질 증후군과 전신 홍반 루푸스 같은 자가 면역 질환, 감염, 약물과 연관된 이차성 항인지질 증후군으로 분류된다[2]. 증상의 대부분은 혈전과 관련이 있으며 혈전은 다양한 크기의 혈관에서 모두 발생할 수 있고 부위에 따라 다양한 임상 양상과 함께 대칭적 말초 괴저와 같은 심각한 합병증이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[3].

대칭적 말초 괴저는 1981년 Jonathan Hutchinson에 의해 처음 보고되었으며 혈관염이나 큰 혈관의 폐쇄 없이 혈류 흐름상태의 저하로 인한 미세순환의 폐쇄로 유발되는 드문 질환이다. 발병기전은 정확히 규명되지 않았지만 85% 이상에서 파종혈관 내 응고가 동반되는 것으로 알려져 있으며 낮은 심박출량, 자가 면역 질환, 패혈증, 부종양증후군, 약물 등과 연관이 있다[5]. 첫 징후로 사지의 냉감, 창백, 청색증, 동통 등의 허혈성 변화를 보이며 원위부에서 근위부로 괴저가 빠르게 진행된다. 대칭적 말초 괴저의 치료는 현재까지 다양한 방법들이 시도되고 있으나 적절한 치료에도 불구하고 40% 이상의 높은 치사율을 보이기 때문에 무엇보다도 조기 인식이 중요하며 빠른 원인 감별을 통한 원인 요소의 제거와 전신 질환에 대한 신속한 치료가 필요하다[6].

국내의 경우 루푸스 환자에서 용혈성 요독 증후군, 항인지질 증후군에 합병된 사지 말초 괴저가 일부 보고된 바 있다[7,8]. 하지만 감염 후 루푸스 신염의 급성 악화를 보인 환자에서 동반된 사지 말초 괴저가 본 증례에서와 같이 양측성으로 빠르게 진행되는 임상 소견을 보인 예는 흔하지 않다.

루푸스 신염 환자에서 항인지질 항체는 약 40%로 발견되며 항인지질 항체가 양성일 경우 혈전증의 위험성이 증가한다[2]. Moroni 등[9]에 의하면 항인지질 항체 양성의 루푸스 신염 환자에서 장기간의 추적관찰 기간 동안 약 70%에서 혈

전증이 발생하였으며 혈전증의 위험성을 예측하기 위해 항인지질 항체 유무를 평가하는 것이 만성 신부전으로의 진행 및 예후 인자로 중요하다고 하였다. 또한 일부 감염 질환에서 항인지질 항체 생성이 촉진되어 혈전증을 동반한 항인지질 증후군이 유발될 수 있으며 심할 경우 파국성 항인지질 증후군과 같은 치명적인 형태로 발현될 수도 있다[4]. 비록 본 환자는 개인적인 이유로 퇴원 후 타국에서 경과관찰하기로 하였기 때문에 항인지질 항체를 시간이 지난 후 재검하지 못한 아쉬움이 있지만 패혈증이 동반된 루푸스 신염 환자에서 항인지질 항체 양성의 혈액학적 소견과 혈전의 존재는 대칭적 말초 괴저의 원인으로 항인지질 증후군이 이환되었을 가능성이 높다고 생각된다. 따라서 본 증례는 그람음성균의 내독소 생성 및 염증 반응이 항인지질 항체의 면역학적 기전과 복합적으로 작용하면서 비정상적인 응고 기전 활성화를 통해 드물게 대칭적 말초 괴저가 발생한 경우로 생각해 볼 수 있었다.

루푸스 질환에서 흔하게 발생하는 급성 감염은 루푸스 활성도를 증가시키며 급성 감염 자체가 루푸스 질환에 의해 급격히 악화되기도 한다[10]. 또한 일부 환자에서 급성 감염은 항인지질 항체와 혈전 생성을 촉진하여 항인지질 증후군으로 이환되기도 하며 기존의 항인지질 증후군에 합병되어 심각한 합병증을 유발시킬 수도 있다[4]. 결론적으로 항인지질 증후군이 의심되는 루푸스 환자에서 철저한 감염 관리는 매우 중요할 것이며 급성 감염 시 혈전증의 위험성을 염두에 두고 대칭적 말초 괴저와 같은 심각한 합병증이 발생할 경우 신속한 진단과 적절한 치료를 통해 환자의 예후 증진을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 요로감염 패혈증 후 다발성 장기부전을 보인 루푸스 신염 환자에서 항인지질 항체와 연관된 광범위한 대칭적 말초 괴저를 경험하였고 항생제와 고용량 prednisolone,

항응고제 사용으로 호전시킨 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 항인지질 항체; 루푸스 신염; 괴저; 혈전

## REFERENCES

1. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;233-239.
2. Tsuruta Y, Uchida K, Itabashi M, Yumura W, Nitta K. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. Intern Med 2009;48:1875-1880.
3. Grob JJ, Bonerandi JJ. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome: livedo vasculitis and distal gangrene associated with abnormal serum antiphospholipid activity. J Am Acad Dermatol 1989;20:1063-1069.
4. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann Rheum Dis 2004;63:1312-1317.
5. Ghosh SK, Bandyopadhyay D. Symmetrical peripheral gangrene. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:244-248.
6. Parmar MS. Symmetrical peripheral gangrene: a rare but dreadful complication of sepsis. CMAJ 2002;167:1037-1038.
7. Son KM, Lim SK, Jeon EY, Kim HA, Seo YI. A case of systemic lupus erythematosus diagnosed by initial presentation of digital gangrene. Korean J Med 2013;84:141-144.
8. Lee HY, Jang JS, Kim HW, Kim YS, Kim YO, Yoon SA. A case of digital gangrene complicated by atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. Korean J Nephrol 2010;29:392-397.
9. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2004;43:28-36.
10. Choi YS, Kim YO, Jo JH, et al. Acute renal failure and ischemic bowel disease complicated by acute pyelonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. Korean J Nephrol 2000;19:740-744.