

Clopidogrel 투여 후 발생한 혈전성 혈소판감소성 자반증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박진희 · 이영복 · 박하늘 · 민지원 · 고유미 · 김영옥

A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel in a Patient with Acute Cerebral Infarction

JinHee Park, YeongBok Lee, HaNeul Park, JiWon Min, YuMi Ko, and Young-Ok Kim

Departments of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Clopidogrel is an antiplatelet agent prescribed widely to prevent stent thrombosis after coronary or peripheral vascular interventions and for stroke prophylaxis. The side effects of this drug include gastrointestinal symptoms, such as nausea, abdominal pain, vomiting, and bleeding. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) is a rare complication of this drug. Here, we report a case of clopidogrel-associated TTP in a patient with cerebral infarction. To our knowledge, it is first reported case of clopidogrel-associated TTP in Korea. (Korean J Med 2014;87:615-618)

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Clopidogrel

서 론

혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, 이하 TTP로 칭함)은 광범위한 미세혈전과 혈관 내 피 세포의 증식에 의한 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성신부전증과 함께 중추 신경계 증상과 고열을 동반하는 질환으로 발생기전은 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)이다[1]. 이 질환의 발생빈도는 낮으나 조기에 발견하여 치료하지 않으면 진행과정이 급속도로 진행하여 사망에 이르는 매우 치명적인 질환이다. 치료는 조기에 유발원인을

제거하고 혈장 교환술을 시행해야 한다. 원인으로는 세균이나 바이러스에 의한 감염, 약물, 독소, 임신과 출산, 결체조직 질환, 악성 종양 등이 있고 유발 원인을 찾을 수 없는 예들도 적지 않다[2].

약물 중에서는 항암제가 가장 흔하게 TTP를 유발하는 약물로 알려져 있으며 ticlopidine, clopidogrel 등의 thienopyridine 계열의 항혈소판제제는 매우 드문 것으로 보고되고 있다. 항혈소판제제 중에서 2000년도 이전까지는 ticlopidine이 TTP를 가장 흔하게 유발하는 것으로 알려졌으나 새로 개발된 clopidogrel을 대체 약제로 많이 사용하게 되면서 2000년도

Received: 2013. 7. 11

Revised: 2013. 11. 7

Accepted: 2013. 12. 5

Correspondence to Young-Ok Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 480-717, Korea

Tel: +82-31-820-3643, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: junpearl19@catholic.ac.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.

이후부터는 clopidogrel에 의한 TTP 증례가 더 증가되고 있는 추세이다[3]. 국내에서 항혈소판제에 의한 TTP는 ticlopidine에 의한 증례 1예만이 보고되어 있으며[4] clopidogrel에 의한 경우는 현재까지 보고된 바 없다. 본 논문에서는 뇌경색 환자에서 clopidogrel 복용 후 발생한 TTP를 진단하고 혈장교환술 치료를 통해 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

81세 여자 환자가 고열과 전신에 자반증이 나타나 전원되었다. 환자는 10년 전에 고혈압을 진단받고 항고혈압제 로 losartan 50 mg을 복용하던 중에 본원 내원 2주 전 좌반신 감각이상이 발생하여 뇌 MRI를 시행한 결과 급성 뇌경색으로 진단되어 타 병원에 입원하였다. 혈전용해제 등의 치료는 하지 않았고 본원 내원 14일 전부터 aspirin 100 mg, clopidogrel 75 mg을 복용하기 시작하였다. 환자는 본원 내원 5일 전부터 고열이 나타났으나 별다른 치료 없이 지내다가 전신 피부에 자반증이 나타나 본원으로 전원되었다. 내원 시 활력징후는 혈압 200/70 mmHg, 맥박수 93회/분, 호흡수 26회/분, 체온 37.1°C였으며, 의식은 명료하였고 급성 병색 소견을 보였다. 피부에는 다수의 자반이 관찰되었으며 결막 창백하였다. 신경학적 검사에서 왼쪽 하지 근력 저하 소견을 보였다. 말초 혈액 검사에서 백혈구수 $15,370/\text{mm}^3$ (호중구 90.0%, 임파구 7.0%), 혈색소 9.1 g/dL, 헤마토크리트 27.5%, 혈소판 $13,000/\text{mm}^3$ 였다.

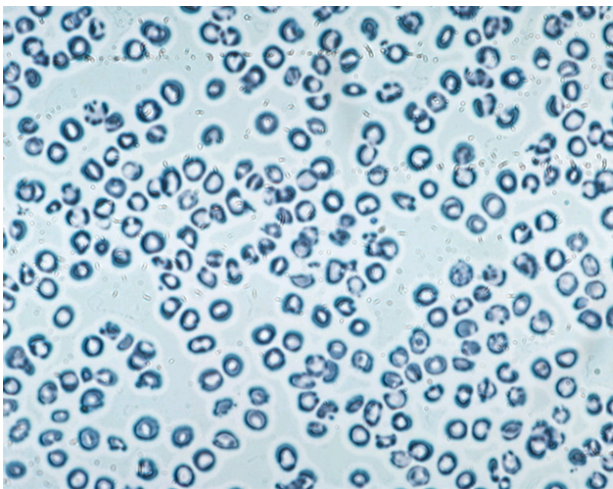


Figure 1. Peripheral blood smear shows anisocytosis and schistocytes (supravital stain, $\times 1,000$).

망상적혈구(reticulocyte count)는 7.55%, 교정 망상적혈구(corrected reticulocyte count)는 4.61%였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 19.4 mg/dL, 크레아티닌 1.66 mg/dL, 총 빌리루빈 1.48 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.58 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 3,004 U/L, C-반응성 단백질 2.82 mg/dL(정상범위: $< 0.3 \text{ mg/dL}$)로 측정되었다. 요 검사에서 pH 6.5, 요비중 1.021, 단백뇨 3+, 혈색소뇨 4+였고 요 단백/크레아티닌비(protein/creatinine ratio)는 4.1이었다. C_3 는 110 mg/dL, C_4 는 21.6 mg/dL로 정상범위였고, 혈청 베타2-저분자글로불린은 3.00 mg/L (참고치: 0-2 mg/L)이었다. 혈청 면역글로불린 G, M, A는 각각 801 mg/dL, 132 ml/dL, 288 mg/dL였다. 혈청 단백 전기영동 검사에서 알부민, 감마글로불린이 감소되었고, 소변 단백 전기영동 검사에서는 모든 혈청 단백질이 보였으나 M peak는 관찰되지 않았다. 프로트롬빈 시간과 활성 부분 프로트롬빈 시간은 각각 10.9초, 26.9초로 모두 정상범위였다. 말초혈액 도말 검사에서 분열 적혈구(fragmented RBC)가 7-8개/HPF로 양성이었다(Fig. 1). 직접 및 간접 쿨스 검사는 음성이었다. 류마티스 인자와 항핵항체는 음성이었고 항혈소판 항체와 혈소판 특이항원도 모두 음성이었다. B형 간염표지자, C형 간염표지자, anti-HIV 항체 모두 음성이었다. 흉부 엑스선 검사에서는 우측 흉수와 양측성 폐부종 소견을 보였다.

감염의 증거가 없는 상태에서 고열, 자반증, 미세혈관병증 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia), 혈소판 감소증의 소견으로 TTP가 의심되었다. 곧바로 aspirin과 clopidogrel을 중단하고 혈장 교환술을 시행하였다. 치료 반응의 중요 지표인 혈소판이 내원 4일째까지 $37,000/\text{mm}^3$ 로 감소 추세를 보이다가 내원 5일째부터 회복 추세를 보이면서 내원 19일째부터 $153,000/\text{mm}^3$ 로 정상으로 회복되었다. TTP 치

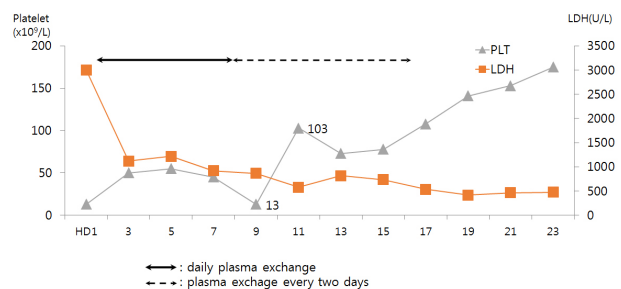


Figure 2. Trends in platelet count (PLT) and lactate dehydrogenase (LDH) during treatment with plasma exchange.

료반응 평가의 또 다른 표식자인 젖산탈수소효소치는 내원 일 3,004 U/L로 가장 높은 수치를 보이다가 혈장 교환술을 시행한 이후 지속적으로 감소하였고 내원 17일째부터 정상수치로 회복되었다(Fig. 2). 입원 시 시행한 혈액 배양 검사는 최종 결과 음성이었으며 대변 배양 검사에서 혈청형 O157:H7 *E. coli*는 음성이었다. 입원 시 측정된 ADAMTS-13 activity는 3% 미만으로 심하게 결핍되어 있는 것으로 나타났다. 환자는 총 10회의 혈장 교환술을 시행받았고 순조로운 회복을 보여 24병일째 clopidogrel을 중단한 상태로 퇴원하였다. 환자는 퇴원 전 요 단백/크레아티닌비는 1.7이었고 퇴원 3개월 후 단백뇨는 음전되었다. 퇴원 4주 후 시행한 검사에서 혈소판 239,000/mm³로 정상 범위를 유지하고 있었고 치료 종료 후 현재까지 7개월째 재발 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 급성 뇌경색 환자에서 clopidogrel 복용 후 발생한 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 예이다. 환자는 급성 뇌경색으로 타 병원에서 입원치료 중 10병일째부터 발생한 발열 및 혈소판감소를 주소로 내원하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단받고 혈장 교환술 치료를 시행받았다. 국내에서 항혈소판제에 의한 TTP는 ticlopidine에 의한 증례 1예만이 보고되어 있으며 clopidogrel에 의한 경우는 현재까지 보고된 바 없다. TTP는 광범위한 미세혈전과 혈관 내피 세포의 증식에 의한 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증과 함께 신장과 중추 신경계 증상을 동반하는 드문 질환으로 기전은 혈전성 미세혈관병증으로 생각되고 있다[1].

원인으로는 세균이나 바이러스에 의한 감염, 약물, 독소, 임신과 출산, 결체 조직 질환, 악성 종양 등이 있고 유발 원인을 찾을 수 없는 예들도 적지 않다[5]. 약물 중에서는 항암제가 가장 흔하게 TTP를 유발하는 약물로 알려져 있으며 ticlopidine, clopidogrel 등의 thienopyridine 계열의 항혈소판제제는 매우 드문 것으로 보고되고 있다. 약물에 의한 TTP의 발병기전은 혈관내피세포 손상과 관련이 있는데 면역학적 요인도 한 원인으로 고려되고 있다. 이를 반영하는 것이 ticlopidine 복용 후 발생한 TTP의 대부분과 clopidogrel 복용 후 발생한 TTP의 일부에서 ADAMTS-13 activity 저하가 관찰되었다는 점으로 이는 thienopyridine계 약물이 ADAMTS-13에 대한 자가항체를 유발하는 것에 기인하는 것으로 추정되고

있다[5,6]. 본 증례에서도 ADAMTS-13 activity가 낮게 측정되었다. 항혈소판제제 중에서 2000년도 이전까지는 ticlopidine이 TTP를 가장 흔하게 유발하는 것으로 알려졌으나 새로 개발된 clopidogrel을 대체 약제로 많이 사용하게 되면서 2000년도 이후부터는 clopidogrel에 의한 TTP 증례가 더 증가되고 있는 추세이다[3].

TTP의 진단은 다양한 임상증상과 징후, 검사 소견상 빈혈과 말초 혈액 도말 검사상 미세 혈관병증 용혈성 빈혈의 소견인 분절 적혈구, 유핵 적혈구 등과 혈소판감소 등으로 가능하다[2]. 임상증상으로 신경계 증상은 환자들의 84-92%에서 발생하고 TTP 환자들의 약 50%에서 경련이나 의식 변화, 시각장애 등 심각한 신경계 증상이 발생할 수 있으며, 출혈 증상은 환자들의 83-96%에서 나타나고 전신의 어느 곳에서든지 발생할 수 있다[7]. 신장 침범은 환자들의 90%에서 나타나고 사구체 내 모세혈관 폐색의 정도에 따라 혈뇨, 단백뇨 등의 무증상 소변 검사 이상 등 대부분 증상이 경하며 심한 급성신부전이나 무뇨는 10% 이하에서 발생한다고 알려져 있다. TTP의 진단에 중요한 검사 소견으로 빈혈 및 혈소판 감소와 말초 혈액 도말 검사상 미세 혈관병증 용혈성 빈혈의 소견인 분절 적혈구, 유핵 적혈구 등과 젖산탈수소효소 및 간접 빌리루빈 상승, 간접 쿨츠 검사 음성 등이 있다[2].

성인 TTP에서 유일하게 효과가 증명된 치료법은 혈장 교환술이다. TTP가 의심되면 바로 혈장 교환술을 시행해야 하며 증상이 안정되고 혈소판과 젖산탈수소효소 수치가 정상화되어 이를 이상 유지될 때까지 시행하여야 한다[8]. 혈장 교환술 동안 steroid 및 항혈소판 제제를 병행할 수 있으나 아직 치료 효과는 확실치 않으며 혈소판 수혈 후 임상증상이 악화되었다는 보고들이 있어 주요한 출혈이 없다면 혈소판 수혈을 금해야 한다[9]. 2000년 Bennett 등[10]이 clopidogrel 복용 후 혈전성 혈소판 감소성 자반증이 발생한 11명의 환자를 조사한 결과 11예 중 10예에서 clopidogrel 복용 후 2주 이내에 발생하였으며 발병 당시의 임상양상은 신경계 증상이 7예에서 있었고 4명의 환자에서 급성신부전증을 보였다. 검사 소견은 10예에서 혈소판 수는 20,000/mm³ 이하, 10예에서 헤마토크리트는 27.0% 이하로 나타났으며 11예 모두 치료방법으로 혈장 교환술 치료를 시행하였는데 임상증상과 징후, 검사 소견이 회복될 때까지 시행한 평균 혈장 교환술 횟수는 8회였고 11예 중 1예는 혈장 교환술 치료를 시행했으나 4일만에 사망하였다고 보고하였다. 본 증례에서 환자

는 급성 뇌경색으로 타 병원에서 입원치료 중 10병일째부터 발생한 발열 및 혈소판감소를 주소로 내원하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단받고 혈장 교환술 치료를 시행받았다. 피부의 다수의 자반이 관찰되었으며 검사 소견에서 빈혈 및 혈소판 감소 소견을 보였으며 젓산탈수소효소 및 간접 빌리루빈치는 상승되었고 말초 혈액 도말 검사에서 분열 적혈구가 관찰되어 TTP로 진단하였다. 간접 쿨스 검사는 음성이었고 프로트롬빈 시간, 활성 부분 프로트롬빈 시간, 섬유소원 치는 정상이었다. 감염이나 악성종양의 증거는 없었으며 자가면역항체도 모두 음성이었고 clopidogrel을 복용한지 10일째부터 증상이 발생한 점 등을 바탕으로 clopidogrel 복용에 의한 TTP로 추정할 수 있었으며 환자는 총 10회의 혈장 교환술을 시행받았고 순조로운 회복을 보여 24병일째 퇴원하였다. 국내에서 항혈소판제제에 의한 TTP는 ticlopidine에 의한 증례 1예만이 보고되어 있으며 clopidogrel에 의한 경우는 현재까지 보고된 바 없다. 이 증례는 급성 뇌경색으로 입원 시 시행한 일반 혈액 검사에서 정상이었다가 clopidogrel 복용을 시작한 후 TTP가 발생하였고 이후 신속한 진단과 치료로 회복되었던 경우로 clopidogrel을 복용하는 도중 발생하는 TTP를 드문 부작용이나 반드시 인지해야 하며 환자에게 발생가능성에 대해 충분한 설명이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

본 증례는 급성 뇌경색 환자에서 clopidogrel 복용 후 발생한 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 예이다. 환자는 급성 뇌경색으로 타 병원에서 입원치료 중 10병일째부터 발생한 발열 및 혈소판감소를 주소로 내원하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단받고 혈장 교환술 치료를 시행받았다. Clopidogrel 복용 후 발생하는 TTP는 발생빈도는 낮으나 초기에

발견하여 치료하지 않으면 진행과정이 급속도로 진행하여 사망에 이르는 매우 치명적인 질환으로 발생가능성을 반드시 인지하고 있어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 혈전성 혈소판 감소성 자반증; Clopidogrel

REFERENCES

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
2. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-1935.
3. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012;38:845-853.
4. Bae MC, Kim JW, Jang EA, Huh K. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:512-514.
5. Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, Azarm A. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci* 2011;16:353-357.
6. Kessler C, Khan B, Lai-Miller K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency. *J Emerg Med* 2012;43:538-544.
7. Park GH, Lee HK, Lee YM, et al. A clinical study on adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *Korean J Nephrol* 2002;21:610-617.
8. Kremer Hovinga JA, Meyer SC. Current management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2008;15:445-450.
9. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutic perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med* 2012;41:e163-176.
10. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-1777.