혈전증을 보인 항인지질항체증후군 환자에서 리바록사반 치료에

김수진,¹ 김무현,^{1*} 박종성,¹ 이동현,³ 오기종,¹ 이영석²동아대학교 의과대학 동아대학교병원 ¹순환기내과 · ²소아과, ³울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과 중환자실

Rivaroxaban Therapy in a Patient with Left Ventricular Thrombus and Multiple Systemic Thromboembolisms Caused by Antiphospholipid Syndrome

Soo Jin Kim,¹ Moo Hyun Kim,^{1*} Jong Sung Park,¹ Dong Hyun Lee,³ Ki Jong Oh,¹ Young Seok Lee²Departments of ¹Cardiology and ²Pediatrics, Dong-A University Medical Center, College of Medicine, University of Dong-A, Busan; ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Received: 12 December 2014

Revised: 15 February 2015

Accepted: 19 April 2015

*Corresponding author:

Moo Hyun Kim, MD
Department of Cardiology, Dong-A
University Medical Center,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,
Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2976
Fax: +82-51-255-2177
E-mail: kimmh@dau.ac.krCopyright © Korean Society on Thrombosis
and Hemostasis. All rights reserved.

A 33-year-old man presented with right flank pain. Abdominal computed tomography (CT) showed renal infarction, and left ventricular thrombus was discovered by 2D-echocardiogram in our hospital. He had been taking an antiplatelet medication including aspirin for previous myocardial infarction. Despite intravenous unfractionated heparin and warfarin, recurrent thrombotic events of cerebral infarction and critical limb ischemia occurred during the next 2 weeks. More effective anticoagulation was required, and the patient was switched to rivaroxaban instead of unfractionated heparin and warfarin. This combination was helpful in preventing additional thromboembolic events. Based on clinical manifestations and the presence of lupus anticoagulant, the final diagnosis was 'antiphospholipid antibody syndrome' for which additional thromboembolic events were successfully managed with the use of rivaroxaban.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome, Rivaroxaban, Thrombosis

서론

항인지질항체증후군(antiphospholipid antibody syndrome)은 항인지질 항체 양성소견과 혈전증, 반복적인 유산, 혈소판감소증을 임상상으로 하는 자가면역질환이다. 혈전이 여러 장기를 연속적으로 혹은 동시에 침범하여 파국적 임상 양상을 보이는 경우 매우 치명적이기에 신속하고 적절한 진단 및 치료가 필요하다.¹⁻³ 일반적으로 혈전증을 보이는 항인지질 항체 증후군 환자에서 일반적인 치료는 와파린을 이용한 항응고요법이다. 최근 새로운 경구 항응고제(novel oral anticoagulants, NOACs)의 사용이 가능해지면서 항인지질 항체 증후군 환자에서의 적용도 기대되고 있다.⁴ 저자들은 심근경색증에 의한 것으로 오인된 좌심실혈전 및 반복적이고 다발성의 전신 색전증을 경험한 항인지질항체증후군 환자에서 리바록사반 치료가 효과적이었던 예를 보고하고자 한다.

증례

33세 남자가 2일간의 우측 옆구리 통증을 주소로 내원했다. 3.5갑년의 흡연력이 있었고, 13년 전 급성심근경색증을 진단받은 후 관상동맥스텐트삽입술을 시행받고 아스피린(100 mg/day) 및 atorvastatin (10 mg/day)을 복용해 오던 상태였다. 키 178 cm, 몸무게 91 kg, 체질량지수 28.72으로 비만이었다. 당뇨병과 고혈압의 병력이나 특이한 사회적 및 가족력은 없었으나

정신분열병의 병력이 있었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.2°C이었다. 심음과 호흡음은 모두 정상 소견을 보였고, 복부의 전반적인 통증을 호소하고 있었으며 우측 복부 압통이 관찰되었으나 반발 압통은 없었다. 요검사를 포함한 검사실 소견은 혈소판 $461 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 약간 높게 측정된 것 이외에 간기능과 신기능은 정상소견을 보였고 혈중 총콜레스테롤(total cholesterol) 159 mg/dL, 중성지방(triglyceride) 174 mg/dL, 고밀도지질단백콜레스테롤(HDL-cholesterol) 28 mg/dL, 저밀도지질단백콜레스테롤(LDL-cholesterol) 75 mg/dL은 참고범위 내로 측정되었다. 심전도에서 aVL, V₁₋₂ leads에서 Q파 소견이 관찰되었다. 복부전산화단층촬영에서 우측 신장 구역의 경색 소견으로 아스피린을 유지하며 표준헤파린(Unfractionated Heparin, UFH)을 투여하고 입원 5일째부터 와파린을 추가로 투여 했다(Fig. 1A). 입원 후 심장 초음파 검사에서 0.9×0.5 cm 크기의 좌심실 첨부 부동성의 혈전과 심근운동 저하가 관찰되었으며 심실 구출률은 50-54%로 정상 범위 내에 있었다. 항응고치료 시행 10일 후 환자는 우측 하지 통증을 호소하였으며 이학적 검사상 하지는 차갑고 맥박이 촉진되지 않았으며 전산화 단층촬영에서 우측 장골 대퇴동맥 폐색 소견이 관찰되어 혈전 제거술을 시행하였다(Fig. 1B). 입원 14일째, 일시적인 우측 편마비와 구음장애를 보였으며 양측 하지 통증을 호소하였다. 양하지 초음파검사상 양측 슬와동맥의 부분 폐쇄가 관찰되었고 뇌 자기 공명 영상에서 다발성 급성 뇌경색이 관찰되었다(Fig. 1C). 입원 16일째, 안면 무감각이 생기고 뇌자기공명 영상에서

Fig. 1. (A) Abdominal computed tomographic image shows an irregular wedge-shaped low attenuated area suggesting a focal renal infarction at the mid-pole of the right kidney (B) Lower extremity angiographic computed tomographic image reveals multiple acute embolic occlusions on the right iliofemoral and bilateral knee trifurcation areas. (C) Multiple acute cerebral infarctions are shown on the brain magnetic resonance imaging. The representative diffusion weighted brain magnetic resonance image shows a patchy high-signal lesion in the left internal capsular posterior portion. (D) Echocardiogram shows a slightly mobile mass in the left apical ventricle. (E) Peripheral angiography shows an abrupt cutoff at the distal part of the right popliteal artery. A large amount of thrombus was aspirated using 5 Fr end-hole Heart-rail catheters.

급성뇌경색의 재발소견이 관찰되었지만 안면 무감각은 회복되었다. 환자는 흉통이나 심전도의 변화는 없었지만 추적 검사한 심근트로포닌 I 수치가 4.552 ng/mL (참고치 0-0.3)로 증가하였고, 추적심장초음파 검사에서 좌심실 혈전의 크기가 3.2×2.2 cm으로 증가하였다(Fig. 1D). 좌심실혈전 및 다발성혈전색전증은 급성심근경색의 합병증을 시사하므로 급성심근경색 의심 하에 흉부외과에서 심장내과로 전과 되었다. 관상동맥조영술을 시행하였으나 좌전하행지에 이전에 삽입했던 스텐트의 재협착은 관찰되지 않았고 그 외 혈관의 이상 소견은 관찰되지 않았다.

저용량 아스피린(100 mg/day)과 Harvard protocol을 이용한 표준헤파린 요법을 시행하였으며 와파린은 5일째부터 혈전제거술 및 관상동맥조영술을 시행한 날을 제외하고 입원 16일까지 지속 투약 되었다(Fig. 2). 저용량 아스피린, 표준헤파린 및 와파린으로 항응고요법을 하고 있음에도 불구하고 심각한 반복적, 다발성의 색전증이 발생하였기 때문에 좌심실의 혈전에 의한 색전증이 문제가 된다고 판단되었다. 따라서, 더 빠르고 효과적인 항응고요법이 필요하다는 판단 하에 와파린과 표준헤파린 대신 리바록사반(20 mg/day)을 투여하였고 재발성 말초 혈관 폐색증에 대해서

는 이후 경피적 혈전 흡인술을 시행하였다. 5 Fr 가이딩 카테터(Heart-rail catheters)을 이용해서 다량의 혈전을 흡인하였다(Fig. 1E). 경피적 혈전흡인술 및 동맥 내 유로키나제 투약을 반복적으로 시행한 후 혈류가 회복되었다. 이후 혈전 색전증의 재발은 없었으며 추적 심장 초음파에서 좌심실 혈전은 1.9×0.5 cm으로 감소하였다. 환자는 입원 48일째 저용량 아스피린(100 mg/day)과 리바록사반(20 mg/day) 투약을 유지하여 퇴원하였다. 퇴원 후 시행한 심장 초음파에서 혈전은 현저히 감소하였으며 10개월이 지난 현재까지 환자는 다른 합병증 없이 리바록사반과 아스피린을 복용하며 추적관찰 중이다.

처음에는 급성심근경색에 의한 좌심실혈전 발생과 신동맥색전, 뇌경색, 말초혈관폐색증으로 오인했으나, 관상동맥조영술을 통해 급성심근경색증은 배제할 수 있었다. 환자는 20세에 심근경색증을 경험하였으며 재발성 혈전색전증을 보이는 이상과응고상태를 보였던 환자로 항인지질항체 증후군에 대한 검사를 시행하였으며 항핵항체(antinuclear antibodies) 및 항DNA항체(anti DNA antibodies)과 항카디올리핀항체(anticardiolipin antibodies), 항베타2당단백I형항체(anti beta 2 glycoprotein I antibody-

Fig. 2. The clinical course and changes in clinical parameters including prothrombin time and activated partial thromboplastin time on the day of admission after treatment with unfractionated heparin, aspirin, and warfarin; and after switching to rivaroxaban.

ies)는 음성이었으며, 리바록사반 복용 전, 입원 17일째 시행한 루푸스항응고인자검사 (dilute Russell's viper venom time, DRVVT) 결과가 양성이었으며 12주 후 재검사에서 양성으로 나와 항인지질항체증후군으로 진단되었다.¹⁻³

고찰

정맥, 동맥 혈전증 및 반복적인 자연유산 중 한가지 이상의 임상 증상과 루푸스항응고인자, 항카디오핀린 항체, 베타2당단백I형에 대한 항체 중 적어도 한 가지 이상의 항인지질항체를 12주 이상의 기간에 걸쳐 양성을 보이는 경우 항인지질항체증후군으로 정의할 수 있다.^{1,2}

본 증례에서 환자는 20세에 급성심근경색증을 진단 받았으며 비만 이외의 관상동맥질환의 위험인자는 가지고 있지 않았으며 20세에 시행한 관상동맥술에서 좌전하방 관상동맥혈전 이외 특이 소견은 보이지 않았다. 환자는 젊은 나이에 혈전증을 경험하였지만, 당시에는 항인지질항체증후군에 대한 선별검사는 진행되지 않았으며 이후 재발성, 다발성 혈전색전증을 경험한 후에 항인지질항체가 확인되어 항인지질항체증후군으로 진단하였다. 최근 리바록사반을 사용함에 있어 혈청 루푸스항응고인자 검사의 위양성이 보고 되었으나⁵ 본 증례의 환자는 리바록사반 투약 전에 첫 번째 루푸스항응고인자 검사가 시행되었으며 12주 후 재검사 시에는 리바록사반 마지막 투약 후 24시간이 지난 시점에서 검사가 이루어져 리바록사반 투약에 의한 루푸스항응고인자 위양성은 배제할 수 있다.

심장 조음파에서 신동맥색전, 뇌경색, 말초 혈관색전증을 유발할 만한 좌심실혈전이 확인되었지만 입원 후 환자의 관상동맥조영술에서 관상동맥질환을 시사할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 이는 항인지질항체증후군에 의한 좌심실 혈전의 발생 및 다발성 장기 혈전 색전증으로 설명된다.

여러 곳의 혈관 폐쇄로 인하여 다발성 장기 부전으로 나타나는 항인지질항체증후군에서 1주 이내에 3개 이상의 장기를 침범한 혈전증과 항인지질항체 양성 및 적어도 하나 이상의 장기에서 미세혈전증이 있는 경우를 파국성 항인지질항체증후군으로 정의하였다. 본 증례는 미세혈전증은 관찰되지 않았지만, 다발성 장기를 침범한 혈전증 및 항인지질항체 양성은 증명되었기에 파국성 항인지질항체증후군을 의심해 볼 수 있었다. 다만 본 증례는 좌심실혈전이 존재하였고 주로 동맥혈전색전증을 보였기 때문에 미세혈전증 유무에 대한 논란의 여지가 있다.^{1,3}

항인지질항체증후군 환자에서 일반적인 항응고 요법은 장기적 외과적인 치료이며, 혈액 응고 과정 중 트롬빈 형성의 공통경로에 관여하는 10번 응고인자를 억제하는 아픽사반과 리바록사반, 그리고 직접트롬빈억제제인 다비가트란과 같은 새로운 경구 항응고제의 등장으로 최근 항인지질항체증후군에서 비타민 K 길항제 투약군(INR 목표: 2.5)과 리바록사반(20 mg/day) 투약군의 비교연구(The Rivaroxaban in Anti Phospholipid Syndrome, RAPS)가 진행되고 있고 새로운 치료 옵션으로 대두하고 있다.⁴

더불어 비판막성심방세동 환자에서 새로운 경구 항응고제인 아픽사반, 리바록사반, 다비가트란의 뇌경색, 전신색전증 예방효과에 대해서 외과적인 직접 비교연구가 진행된 바 있으며 적어도 비슷하거나 우수하다는 결과가 있었다.⁶⁻⁸ 리바록사반은 정형외과 수술 후 혈전증 예방, 심부정맥혈전증,⁹ 폐색전증¹⁰ 그리고 급성 관상동맥 증후군의 이차 예방¹¹에 효과를 보였던 연구가 있었다. 또한 최근의 증례 보고에서 좌심실혈전증에서 리바록사반 치료의 성공 예가 있어 좌심실 혈전증 및 전신 색전증의 치료로도 고려할 수 있었다.¹² 좌심실 혈전으로 인한 신동맥, 하지동맥, 뇌동맥 등 표준항응고치료 중 다발성 색전증을 보인 본 증례의 환자에서 기존의 폐색전증에서 우수한 효과를 보인 새로운 항응고제 중 리바록사반 치료를 시행하였으며 이후 항인지질항체증후군으로 진단되어 유지요법으로 지

속 투약하였다. 환자는 2주 이상 아스피린과 표준헤파린 복합요법을 시행하였고 와파린 중복치료(warfarin overlapping) 중이었으며 혈전 색전증 재발 당시의 INR은 1.54로 일반적인 치료목표인 INR 2-3에 비해 낮은 상태였지만 헤파린은 치료구간에서 크게 벗어나지 않았기 때문에 더욱 신속한 약효와 모니터링이 리바록사반으로 대체하면서 적절한 치료를 할 수 있었다(Fig. 2).

혈전증을 보인 항인지질항체증후군 환자의 치료로 새로운 경구 항응고제가 주목을 받고 있지만, 일부 증례에서는 치료실패를 보고하고 있다. 와파린 치료 후 적절한 치료범위의 INR이 유지되지 않아 다비가트란으로 치료 변경 5개월 후 뇌경색이 온 경우, 와파린 치료 후 출혈 합병증으로 리바록사반으로 치료 변경 6개월 후 뇌경색이 온 경우, 와파린 유지 치료 중 INR 모니터링의 번거로움을 최소화하기 위해 리바록사반으로 변경 6개월 후 문맥 혈전증과 장간 혈관 혈전증을 보인 경우가 있었으며 3증례 모두 와파린으로 치료 변경 후 혈전증을 경험하지 않았다.¹³ 본 증례의 경우 아스피린 및 표준헤파린 치료를 하였고 후에 와파린 중복치료(warfarin overlapping)를 하였으며 출혈의 합병증을 우려하여 와파린의 용량 증량

은 순환기내과로 전과하기 전까지 하지 않았으며 적절한 치료범위의 INR 유지가 되지 않은 상태였다. 하지만 본 증례는 장기간의 헤파린 사용, 와파린 치료의 INR 모니터링의 번거로움, 그리고 반복적인 색전증과 출혈 합병증의 위험을 극복할 수 있는 대체 치료로 리바록사반을 시도하여 효과적이었던 경우로 상황에 따른 경구 항응고제의 대체 치료로서 의의가 있다. 향후 새로운 경구 항응고제 간의 비교 연구 및 용량에 대한 효과 및 부작용, 임상적 적응증에 대한 여러 가지 연구결과에 주목해야겠다.

본 증례는 아스피린, 표준헤파린 및 와파린을 장기간 사용했음에도 좌심실 거대혈전으로 인한 신동맥, 하지동맥, 뇌동맥색전이 반복적으로 발생한 항인지질항체증후군 환자에서 리바록사반으로 효과적인 치료를 하였고 국내 보고된 예가 없어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Conflict of Interest

There are no conflicts of interest relevant to this article to report.

References

1. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014;48-49:20-5.
2. Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2334-5.
3. Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:305-14.
4. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-96.
5. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost* 2011;105:385-6.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
7. ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340-7. e1.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
9. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
10. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
12. Nakasuka K, Ito S, Noda T, Hasuo T, Sekimoto S, Ohmori H, et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med* 2014;2014:814524.
13. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Modder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost* 2014;112:947-50.