

와파린 치료 중 발생한 신장 콜레스테롤 색전증

윤선민 배종석 이주헌 송흥기 유진혁 강동국 서진영 남은숙^a 신동호^b 김예림

한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과, 병리과^a, 신장내과^b

Renal Cholesterol Embolism during Warfarin Treatment

Seonmin Yoon, MD, Jong Seok Bae, MD, Ju-hun Lee, MD, Hong-ki Song, MD, Jinhyuk Yoo, MD, Dong-gook Kang, MD, Jin-young Seo, MD, Eun Sook Nam, MD^a, Dong Ho Shin, MD^b, Yerim Kim, MD

Departments of Neurology, Pathology^a and Nephrology^b, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Cholesterol embolization syndrome (CES) usually occurs after endovascular procedures, it may also occurs after using anticoagulants and thrombolytics. We report a case of 66-year-old man with sudden elevation of creatinine after using warfarin due to cortical infarction. Histologic examinations revealed a cholesterol cleft on the arcuate artery. We concluded it as warfarin induced atheroembolic renal disease. Careful observation of kidneys is necessary in the case of renal abnormalities after using anticoagulation, considering the possibility of cholesterol embolism due to anticoagulant therapy. J Korean Neurol Assoc 36(3):223-225, 2018

Key Words: Embolism, Cholesterol, Warfarin

콜레스테롤 색전증(Cholesterol embolization)은 주요 동맥에서 죽경화반 파열로 생긴 콜레스테롤결정이 세동맥을 막으면서 발생하는 다발성 전신질환이다.¹ 이는 자발적으로 일어나기도 하고 대동맥혈관조영술이나 대동맥수술 후에 발생하며, 와파린과 같은 항응고제에 의해서도 유발될 수 있다고 알려져 있다.^{2,3} 이처럼 항응고제 사용이 잦은 신경과 환자에서도 주의가 필요한 합병증임에도 불구하고, 신경과 영역에서 이를 보고한 적은 없다. 이에 본 저자들은 와파린 사용 후 급격하게 신기능 이상이 생기게 되어 신장조직 검사를 통해 콜레스테롤 색전증을 진단한 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

64세의 신장기능 이상이 없던 남자가 건강검진에서 크레아티닌(creatinine, Cr) 수치가 상승하여 병원에 내원하였다. 환자는 4개월 전 좌측 편마비와 구음장애로 입원하여 우측 피질 뇌경색을 진단 받았고 당시 검사에서 항카디오리핀항체(anti-cardiolipin antibody) 약양성(weak positive, IgM Phospholipid Units 8.4 unit/mL), 식도 경유심초음파(transesophageal echocardiography)에서 대동맥궁(aortic arch)과 하행대동맥(descending aorta)에 다수의 혈전(thrombus)이 확인되어(Fig. 1) 와파린을 투약 중인 상태였다.

퇴원 후 환자는 연고지 문제로 직장 근처에서 프로트롬빈시간 국제표준화비율(international normalized ratio, INR) 혈액검사를 시행하여 오던 중, 건강검진에서 크레아티닌 4.4 mg/dL로 확인되었고 본원에 내원 당시에는 3.7 mg/dL, 나트륨분획배설률(fractional excretion rate of Na, FeNa) 1.9%, 요크레아티닌 99.5 mg/dL 확인되었다. 환자는 구토나 설사, 출혈, 화상, 이뇨제 사용 등의 혈량저하(hypovolemia) 병력은 없었으며, 최근 감염 병력도 없었다. 신장초음파 검사에서 우측 신장 8.85 cm, 좌측 9.76 cm였으며, 혈류에서도 정상 소견이었다. 환자가 3개월 전부터 동네 정형외과에서 허리통증으로

Received April 14, 2018 Revised May 17, 2018

Accepted May 17, 2018

Address for correspondence: Yerim Kim, MD, MSc

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2224-2206 Fax: +82-2-2224-2339

E-mail: brainyrk@hallym.or.kr

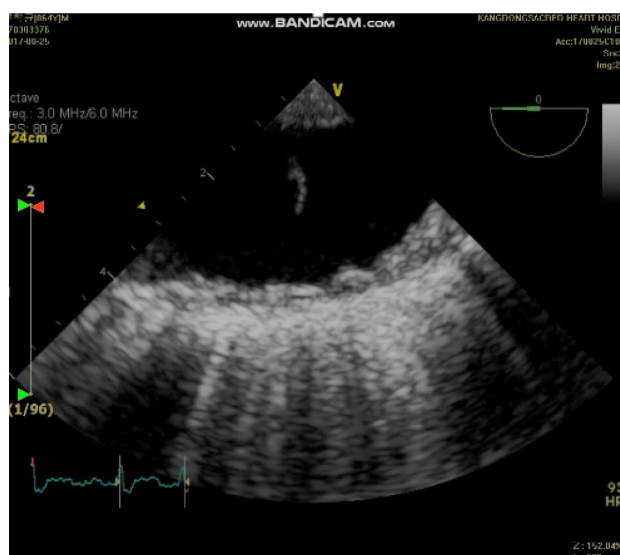


Figure 1. Transesophageal echocardiography (TEE) finding. Multiple mobile thrombus has been found on Aortic arch and descending aorta.

비스테로이드항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs) 계열 진통제를 복용한다고 이야기하여, 약제를 중단하고 경과를 지켜보았으나 이후로도 내원 당시 크레아티닌이 4.03 mg/dL로 상승되어 신장 조직검사를 시행하였다. 당시 피부에서 미세색전 형성을 시사할만한 변색이나 보라색발가락증후군(purple toes syndrome) 등은 없었다.

신장조직검사 후 시행한 Masson삼색염색(Masson's trichrome stain), 은염색(silver stain)에서 가로직경 1 mm, 세로직경 2 mm의 궁상동맥(arcuate artery)에 콜레스테롤열(cholesterol cleft)이 확인되어 환자는 와파린 관련 콜레스테롤색전으로 진단되었다(Fig. 2). 이후 환자는 와파린 치료 중지 후 항혈소판제(antiplatelet)로 변경하여 투약 중이며, 이후 시행한 검사에서 Cr 수치는 3.63 mg/dL로 악화 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 뇌경색으로 병원 입원 진료 당시에는 신장기능이 정상이었으나 와파린 사용 4개월 뒤 급격하게 신기능 이상이 생기게 되어 신장조직검사를 통하여 콜레스테롤 색전증을 진단한 드문 예이다. 비타민K비 의존경구항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)가 출시되기 전까지 색전뇌경색이 의심되는 환자에서 와파린은 유일한 항응고제였고, 이후에도 비타민K비 의존경구항응고제의 적응증이 되지 않는 경우 와파린은 흔히 사용되어왔다. 하지만 와파린은 죽상경화판(atherosclerotic plaque)을 불안정화시켜 말초색전(peripheral embolization)을 일으킬 수 있다.¹

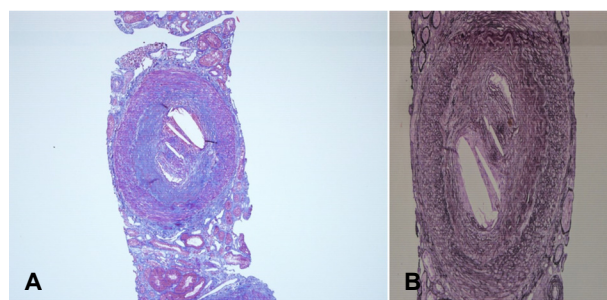


Figure 2. Pathologic findings. Arcuate artery shows marked medial fibrosis and intimal thickenings with cholesterol emboli on Masson's trichrome stain, ×40 (A), Silver stain, ×40 (B).

본 증례에서 언급된 콜레스테롤 색전증(cholesterol embolization)은 자발적으로 일어나기도 하고 대동맥혈관조영술이나 대동맥수술 후에 자주 발생하며, 와파린과 같은 항응고제에 의해서도 유발될 수 있다고 알려져 있으나 아직 신경과 영역에서 이를 보고한 증례는 없다.^{2,3} 항응고제와 콜레스테롤 색전증과의 인과관계는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 항응고제 사용으로 죽경화판 출혈, 죽경화판 파열이 발생하고 연이어 콜레스테롤색전증이 생길 수 있다.⁴ 즉 와파린이 궤양이 형성된 죽경화판에 피브린덩이(fibrin clot)를 용해시키거나 피브린혈전(fibrin thrombus) 형성을 손상시켜 죽종(atheroma)을 불안정화시키고 색전을 형성하게 된다는 가설이다.¹

이러한 콜레스테롤 색전증이 신장에 영향을 미쳐 신기능 이상으로 고질소혈증(azotemia), 단백뇨(proteinuria), 말기신부전(end-stage renal failure)을 일으킬 수 있으며, 중추신경계에 작용할 경우 인지 기능저하나 뇌경색, 소화기계에 작용할 경우 복부 통증, 구역감, 혈변이 발생할 수 있다. 또한 피부증상으로는 망상파반(livedo reticularis), 청색증(cyanosis), 궤양(ulceration), 괴저(gangrene), Purple toe syndrome 등이 동반될 수 있다.⁵ 이처럼 콜레스테롤 색전증은 전신으로 증상이 발생하므로 유사하게 전신으로 증상이 나타날 수 있는 혈관염과의 감별이 필요하다. 이외에 조영제콩팥병증(radio-contrast nephropathy), 허혈급성신부전(ischemic acute renal failure), 혈전혈소판감소자색반병(thrombotic thrombocytopenia purpura), 세균심내막염(bacterial endocarditis)과의 감별이 필요하다.⁶ 하지만 확진은 신장조직검사를 통하여서만 할 수 있기 때문에 쉽게 감별하기는 어렵다.⁵ 콜레스테롤 색전증은 임상양상이 다양하고 신장기능 이상의 경우 다른 원인을 먼저 고려하여 의심하지 않는 경우 진단이 늦어질 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 본 환자도 비스테로이드성항염증제를 사용하고 있었고, 특징적인 피부 병변 등이 동반되지 않았으나 약물중단 후에도 호전이 없어, 신장조

직검사를 하여 진단된 경우이다.

콜레스테롤 색전증은 아직까지 확립된 특정 치료법은 없다. 하지만 보통 죽상경화증(atherosclerosis) 위험인자가 있는 사람에게서 잘 발생하므로 해당 위험인자를 조절하는 지지적 치료를 시행할 수 있다. 스타틴(statin)은 죽상경화판(atherosclerotic plaque)을 안정화시킬 수 있으며, 혈압조절을 하는 것 역시 도움이 될 수 있다.⁵ 와파린을 사용하여 발생하였다고 생각되는 경우 득과 실을 고려하여 다른 약제로 교체하는 것에 대해서도 고려하여 볼 수 있으나 이를 위해서는 임상여건의 판단이 중요하다.³

본 증례는 색전성뇌경색 이후 이전에 없던 신기능 이상이 나타나는 경우, 항응고치료로 인한 콜레스테롤 색전증의 가능성을 염두하여 신장에 대한 면밀한 관찰이 필요하다는 점을 시사하기 때문에 임상적 의의가 있다. 와파린 사용후 INR의 추적관찰뿐 아니라, 주기적인 신기능 추적관찰 역시 중요하며 다양한 임상문제가 발생하였을 때 발생 가능성을 염두에 두어 진단 시기가 늦어지지 않게 하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Pasupala U, Soare M, Dianne S, Paixao R, Fromkin B, Berho M, et al. Atheroembolic renal disease and anticoagulants use: a case report and literature review. *World J Nephrol Urol* 2012;1:115-117.
2. Ryu DR, Lee JH, Park HK, Cho YJ, Cho JH, Hong SK, et al. A case report of purple toe syndrome associated with acute renal failure during warfarin therapy. *Korean J Med* 1999;56:225-229.
3. Kim H, Zhen DB, Lieske JC, McBane RD, Grande JP, Sandhu GS, et al. Treatment of cholesterol embolization syndrome in the setting of an acute indication for anticoagulation therapy. *J Med Cases* 2014;5:376-379.
4. Igarashi Y, Akimoto T, Kobayashi T, Iwazu Y, Miki T, Otani-Takei N, et al. Performing anticoagulation: a puzzling case of cholesterol embolization syndrome. *Clin Med Insights Case Rep* 2017;10:1179547616684649.
5. Varis J, Kuusniemi K, Järveläinen H. Cholesterol microembolization syndrome: a complication of anticoagulant therapy. *CMAJ* 2010;182:931-933.
6. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1781-1787.