

## 저용량 헤파린 투여로 성공한 발작성 야간혈색소뇨증 환자의 분만

아주대학교 의과대학 산부인과, \*혈액종양내과학교실  
김호빈 · 장혜진 · 양정인 · 김행수 · 유희석 · 김효철\*

=ABSTRACT=

### Delivery in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Successfully Managed with Low Molecular Weight Heparin Therapy

Ho Bin Kim, Hye Jin Chang, Jeong In Yang, Haeng Soo Kim,  
Hee Sug Ryu, Hyo Chul Kim\*

Department of Obstetrics and Gynecology, \*Hemato-Oncology  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a very rare acquired clonal hematopoietic cell disorder leading to chronic intravascular hemolysis caused by abnormal complement activation. Pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is often complicated with thrombosis resulting serious materno-fetal morbidity and mortality. A case of successful maintenance of the pregnancy, delivery and postpartum in a woman at gestational age of 37 weeks and 2 days with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria managed with prophylactic transfusions and anticoagulation therapy by low molecular weight heparin is presented with a review of literature.

**Key Words** : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Low molecular weight heparin, Pregnancy

발작성 야간 혈색소뇨증은 후천성 클론성 혈액 질환으로서 혈액 줄기세포의 체세포 돌연변이로 발생한다. 혈액 줄기세포의 Phosphatidylinositol glycan protein-A (PIG-A) 유전자 돌연변이로 세포막 단백질의 일종인 glycosylphosphatidylinositol (GPI) 앵커 (anchor)의 형성에 장애가 발생하고 이로 인한 비정상적 보체 활성화로 동류체의 혈액 세포의 붕괴가 발생한다. 특징적 증상인 야간 혈뇨는 수면중 발생하는 무호흡이 혈중 이산화탄소의 증가를 일으켜 발생하는 산화와 관련있는 것으로 보여진다.<sup>1</sup>

임상적으로 만성적인 혈관내 용혈로 인한 빈혈, 과다 응고성으로 인한 혈전증, 골수부전에 의한 백혈구 및 혈소판 감소증으로 잦은 빈도의 감염 및 출혈이 있다. 심지어는 재생 불량성 빈혈, 급성 백혈병 및 골수 섬유증 등으로 진행되기도 한다.

발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 임신은 드물며 임신이 되더라도 초기 유산의 빈도가 높고 임신 지속시 정

맥성 혈전색전증의 빈도가 증가하여 산모 및 태아의 건강에 악영향을 끼치게 된다.<sup>2</sup> 저자들은 발작성 야간혈색소뇨증을 가진 임신부에게 예방적 수혈 및 저분자량 헤파린을 사용한 항응고 치료를 시도하여 성공적 분만 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자** : 이○자, 28세, 가정주부

**산과력** : 0-0-2-0

**월경력** : 초경은 14세, 월경주기는 30일로 규칙적이며, 월경기간은 5일 월경량은 적당하였고 월경장애나 월경통은 없었다. 최종 월경일은 2000년 11월 30일이며, 분만 예정일은 2001년 9월 5일이었다.

**가족력** : 특기 사항 없음.

**병력 및 주소** : 환자는 3년 전 2회의 임신초기 자연유

접수일 : 2003. 12. 4.  
주관책임자 : 양정인

산 경력이 있으며, 약 15년 전부터 혈뇨 및 빈혈이 있어 수차례 입원치료를 받았고 3차례의 골수검사후 1년간 치료를 받고 혈뇨는 호전되었다. 7년 전부터 쉽게 피로해지는 증상이 있었으며 감기약 먹은 후 발생하는 혈뇨가 1년에 1-2회 정도 있어 1999년 본원 내과 내원하여 시행한 sugar water test 및 Ham's test에 양성, 골수검사상 발작성 야간혈색소뇨증 진단 받은 후 본원 내과 외래 추적관찰 중 자가임신검사에서 양성소견을 보여 본원 산부인과 의뢰되었다. 처음 방문당시 초음파검사상 임신 7주였으며 간헐적인 세척 적혈구를 수혈하면서 임신 12주부터는 혈전증 예방을 위해 매일 저분자량 헤파린 (Clexane<sup>®</sup> 20 mg/0.2 mL/PFS)을 피하 투여하면서 경과관찰 해오던 중 임신 36주 5일에 자궁내 태아발육제한 소견을 보여 분만위해 입원하였다.

**이학적 소견 :** 신장 163 cm, 체중 75 kg, 내원시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 및 호흡수는 각 분당 72회, 20회였으며 체온은 36.6°C였다. 전신 및 결막은 창백하였고 공막황달은 없었으며 경부 및 액와부의 림프선 비대는 없었다. 흉부 청진 소견상 특이 소견 없었으며 복부는 구형으로 팽대되어 있었고 자궁고는 32 cm, 태아심음은 좌하복부에서 분당 145회였고 자궁수축은 없었다. 내진 소견상 자궁경부 개대 및 자궁경관 소실 없었으며 태아 선진부는 두위였으며 진입되어 있지 않았으며 양막은 파수되지 않았다.

**검사 소견 :** 입원 당시 시행한 일반 혈액 검사상 혈색소 5.8 g/dL, 헤마토크리트 16.8%, 평균적혈구 용적 94.6 fl, 평균 적혈구 혈색소 농도 32.7 g/dL, 혈소판 24,000/ $\mu$ L, 백혈구 3400/mm로 빈혈과 혈소판 감소증 보였다. Lactic dehydrogenase 870 U/L, alkaline phosphatase 146 IU/dL, SGOT 51 IU/dL, SGPT 22 IU/dL이었다. 직접 및 간접 Coomb's test는 음성이었고, 혈청 haptoglobin은 5.8 이하로 정상 범위였다. 당수시험 및 HAM test는 양성이었다. 매독반응 검사와 간염 항원, 항체 검사 결과는 모두 음성이었으며 혈액응고 수치는 정상범위였다. 뇨검사상 혈색소 및 hemosiderin은 양성이었으며 단백뇨 (1+) 소견 보였다.

**말초혈액 및 골수검사 소견 :** 말초혈액에서 적혈구 부동증 (anisocytosis), 다색소성 (polychromasia), 핵형적혈구 1/100 WBC 소견 관찰되었다. 골수흡인 및 절편 검사상 80%의 고 세포 충실도 소견과 특징적 적혈구 조혈세포의 과형성소견 보였다.

**초음파 소견 :** 태이는 두정위로 자궁내 발육장에 소견 보였고 태반은 자궁후벽에 위치하였고 양수량 정상이었으며 태아이형 소견은 보이지 않았다.

**분만 소견 :** 입원 후 환자는 특이한 증상이나 징후를 보이지 않았으며 지속적으로 저분자량 헤파린 (Clexane<sup>®</sup> 20 mg/0.2 mL/PFS)을 피하 투여하였다. 자궁내발육제

한 및 양수과소증으로 분만 전일 3 pints의 세척 적혈구 및 8 pints의 혈소판 수혈후 분만 당일 2 pints의 세척 적혈구 수혈 시행하고 혈색소 10.7 g/dL, 헤마토크리트 32.8%, 혈소판 29,000/ $\mu$ L인 상태에서 8 pints의 혈소판 수혈 시행한 후 유도분만 시도하였으나 전자태아심박자궁수축감시상 심한 태아 심박의 변동성 감소소견을 보여 임박한 태아곤란증 및 분만 시행시 발생할 수 있는 예상치 못한 출혈에 대한 대비와 산모의 분만 스트레스로 인한 혈전색전증 및 신생아의 혈소판 감소증에 의한 뇌출혈 등을 예방하기 위해 전신마취하에서 제왕절개를 시행하였다. 체중 2300 gm (10 percentile 미만), Apgar score가 1분에 8, 5분에 9의 건강한 남아를 분만하였으며 당시 신생아의 일반 혈액 검사상 혈색소 15.9 g/dL, 헤마토크리트 48.1%, 혈소판 254000/ $\mu$ L, 백혈구 6600/mm<sup>3</sup>로 특이 소견 보이지 않았다. 당시 환자의 추후 치료를 위해 골수 이식을 위한 제대혈 채취되었다. 술 후 6일째 혈전증 예방위한 저분자량 헤파린 (Clexane 20 mg/0.2 mL/PFS) 피하 투여 시작하고 퇴원하였다. 입원기간 중 산모와 신생아 모두에 혈전증 또는 색전증 등의 합병증은 관찰되지 않았으며 정기적으로 외래를 통한 경과 관찰중이다.

## 고 찰

발작성 야간혈색소뇨증은 조혈세포의 X염색체 연관 **PIG-A** 유전자의 돌연변이로 세포막의 glycosylphosphatidylinositol anchored protein의 결함이 생겨 세포의 과민반응과 이로 인한 비정상적 보체의 활성화로 인한 혈구파괴로 발생하는 매우 드문 후천적 줄기세포 질환이다.<sup>1</sup> 병명이 혈색소뇨증 이기는 하나 이러한 증상보다는 철결핍성 빈혈, 원인 불명의 복통, 다양한 부위의 혈전증, 또는 신질환으로 발견되는 경우가 더 흔하다.<sup>3</sup>

임신과 야간혈색소뇨증이 동반되는 경우는 매우 드물며 이는 병 자체의 빈도가 매우 낮은 것 외에도 조기 유산되는 경우가 흔해 임신이 유지되는 경우가 드물기 때문이다.<sup>4</sup> 산모의 용혈성 빈혈 및 이로 인해 발생하는 태아의 유산, 사산, 자궁내 발육지연, 혈전증, 감염, 재생불량성빈혈 및 백혈병으로의 전환 등이 있으며 잦은 수혈에 의해 동중항체가 발생하게 되고 이로 인하여 신생아의 혈소판 감소증 및 용혈성 빈혈 또한 발생하게 될 수 있다.<sup>5</sup>

산모의 빈혈은 주로 용혈에 의해 발생하게 되는데 이를 악화시키는 인자로 임신에 의해 발생하는 철분 요구량의 증가, 불충분한 적혈구 생산, 스트레스, 감염, 수혈, 수술 등이 있다. 정상적 임신유지를 위해서는 혈중 헤모글로빈값은 10 gm/dL을 유지해야 하며 본 산모의 경우

에도 분만 전까지 헤모글로빈값 유지를 위하여 여러 차례 수혈을 시행하였는데 이러한 경우 태아에게도 동종 항체가 형성되어 동종면역 용혈성 빈혈로 인한 태아 및 신생아 손실이 발생할 수 있으므로 saline washed 또는 frozen-thawed packed 적혈구를 사용하여 이를 예방하여야 한다.<sup>5,6</sup> 일상적인 철분제 투여는 철색소뇨증을 악화시킬 수 있으므로 철분 결핍 및 용혈 유무를 확인한 후 투여하여야 하며 임신중 엽산염 요구량 역시 증가하므로 이에 대한 공급에 유의하여야 한다.<sup>7</sup>

발작성 야간혈색소뇨증 환자의 임신시 혈전증이 발생하면 치명적 예후 인자로 작용하게 된다.<sup>6</sup> 발작성 야간혈색소뇨증 임신부에서 합병된 혈전증의 발생부위로는 간정맥, 하대정맥, 폐동맥, 뇌혈관 등이 있고, 이 중 간정맥의 혈전증이 가장 빈번하였으며 뇌혈관에 발생한 경우의 예후가 가장 불량했던 것으로 보고되었다.<sup>3,5,8</sup> 산모의 혈전증 예방을 위해서는 분만 후 재빠른 항응고제 치료가 시작되어야 하며,<sup>5</sup> warfarin의 사용은 금기이고 섬유소분해제 사용이 급성기에 유효하며,<sup>9</sup> 또한 헤파린이 응고작용의 확산을 막는데 효과가 있다는 보고가 있다. 헤파린의 부작용으로 보체 활성화가 되어 질환이 악화되는 경우가 있는데 이 경우에는 aspirin, ibuprofen, sulfapyrazone과 같은 cyclooxygenase 억제제가 예방적으로 사용될 수 있다.<sup>1</sup> 본 환자의 경우 혈전증 예방을 위해 산전 및 산후 저분자량 헤파린이 사용되었고 산욕기동안 혈전증 등의 합병증은 발생하지 않았다.

발작성 야간혈색소뇨증의 치료로는 특별한 기준은 없으나 조혈작용이 왕성하고 혈중 erythropoietin 농도가 상승되어 있더라도 recombinant erythropoietin 사용이 본 질환의 치료에 도움이 된다는 보고가 있다.<sup>11</sup> 면역억제 요법으로는 antilymphocyte 또는 antithymocyte serum이 본 질환을 가진 환자의 골수기능 저하를 경감시키며 특히, 혈소판 수치를 증가시킨다는 보고가 있어<sup>12,13</sup> cyclosporin과 cyclophosphamide가 사용될 수 있다고는 하지만 임신중의 면역 억제요법이 자궁내 태아 발육제한을 가져와서 저체중 출생아의 빈도를 높일 수 있으므로 이들의 사용은 제한된다.

Harrington<sup>14</sup> 등은 Danazol과 같은 남성 호르몬제의 사용으로 보체의 작용 및 활성화를 억제하며 골수의 적혈구 생성을 증가시켜 치료에 효과적일 수 있다고는 하지만 태아에서 발생할 수 있는 부작용으로 인하여 임신 중 사용은 금기이다.<sup>14</sup>

발작성 야간혈색소뇨증의 근본적인 치료로는 비정상적인 줄기세포를 제거하고 정상 조혈세포로 대체하는 골수이식이 있으며 이에 대한 적응증으로는 Budd-Chiari 증후군과 같은 중증 심부정맥혈전증 또는 조혈세포 부전과 같은 심각한 합병증이 있는 경우 시행해 볼 수 있다.<sup>7,15,16</sup> 본 환자의 경우 향후 가능한 치료를 위해 이를

목적으로 태아 제대혈 채취가 수술중에 이루어졌다.<sup>10</sup>

그 밖의 치료 방법으로는 최근의 트랜스펙션(transfection) 시스템의 발전으로 발작성 야간혈색소뇨증의 근본적 원인이 되는 결합있는 유전자 PIG-A에 대한 유전자치료의 가능성이 거론되고 있으며 정상 glycosyl phosphatidylinositol-anchored protein을 표현하는 줄기세포만을 선택하여 이식하는 자가골수이식 또한 치료로 대두되고 있는 추세이다.<sup>10,17-20</sup>

발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 임신할 경우 위에서 언급한 합병증으로 인하여 산모와 태아 모두에게 위험성이 높음을 인지하고 다양한 적극적인 치료법을 모두 시행하기는 어려우므로 지속적인 경과 관찰 및 검사를 자주 시행해야 한다. 분만 방법의 선택에 있어서 본 환자가 제왕절개술을 시행하게 된 이유로는 질식분만 시행시 발생할 수 있는 예상치 못한 출혈에 대한 대비와 산모의 분만 스트레스로 인한 혈전색전증 및 신생아의 혈소판 감소증에 의한 뇌출혈 등을 예방하기 위해서였으며<sup>20</sup> 상황에 따른 적절한 조치를 취할 경우 임신 유지가 불가능하지는 않으며 본 환자에서의 경우처럼 예방적 수혈과 저분자량 헤파린을 이용한 항응고 치료로 특별한 합병증 없이 성공적인 분만이 가능할 수 있다.

- 참고문헌 -

- Rosse WF. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 61-7.
- Ray JG, Burrows Rf, Ginberg, JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendation for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 2000; 30: 103-17.
- Wozniak AJ, Kitches CS. Prospective hemostatic studies in a patient having paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pregnancy, and cerebral venous thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 591-3.
- Beresford CH, Gudes DJ, Symmans WA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy. *The Lancet* 1986; 2: 1396-7.
- Solal-Celigny P, Tertian G, Fernandez H, Pons JC, Lambert T, Najean Y, et al. Pregnancy and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Intern Med* 1988; 148: 593-5.
- Gockerman JP, Brouillard RP. RBC transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch Intern Med* 1977; 137: 536-8.
- Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1970; 36: 559-65.
- Greene MF, Frigletto FD, Claster S, Rosenthal D. Pregnancy and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38: 591-6.
- McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Intern Med* 1994; 235: 85-9.
- Socie G. Recent advances in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 175-87.
- Balleari E, Gatti AM, Marenzi C, Massa G, Marmont AM, Ghio R. Recombinant human erythropoietin for long-term therapy of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol* 1996; 81: 143-7.
- Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporin as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3058-65.

13. Brodsky RA, Sernsenbrenner L, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 491-4.
14. Harrington WJ, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1997; 54: 149-54.
15. Doukas MA, Fleming D, Jennings D. Identical twin marrow transplantation for venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long term complete remission as assessed by flow cytometry. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 717-21.
16. Graham ML, Rosse WF, Halperin EC, Miller CR, Ware RE. Resolution of Budd-Chiari Syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Hematol* 1996; 92: 707-10.
17. Meyers G, Parker CJ. Management issues in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2003; 77: 125-32.
18. Nishimura Ji, Phillips KL, Ware RE, Hall S, Wilson L, Gentry TL, et al. Efficient retrovirus-mediated PIG-A gene transfer and stable restoration of GPI-anchored protein expression in cells with the PNH phenotype. *Blood* 2000; 97: 3004-10.
19. Packman CH. Pathogenesis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 1998; 12: 1-11.
20. Pajor A, Kelemen E, Szakacs Z, Lehoczky D. Pregnancy in idiopathic aplastic anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 19-25.

=국문초록=

발작성 야간 혈색소뇨증은 드문 후천성 클론성 혈액질환으로서 혈액 줄기세포의 체세포 돌연변이로 발생한다. 발작성 야간혈색소뇨증 환자가 임신을 하는 경우는 드물며 임신되더라도 초기 유산의 빈도가 높고 임신 지속시 혈전증 빈도 증가로 산모 또는 태아의 건강에 심각한 위협이 될 수 있다. 저자들은 발작성 야간혈색소뇨증을 가진 임신부에게 산전 주기적인 예방적 수혈 및 저분자량 헤파린을 사용한 항응고치료에 의해 성공적 분만 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어** : 발작성 야간혈색소뇨증, 저분자량 헤파린, 임신