

Protein C 결핍과 혀혈성 뇌졸중의 연관성

계명대학교 의과대학 신경과학교실

김광덕 · 강봉구 · 허재훈 · 박상원 · 최종환 · 이형 · 이상도

Protein C Deficiency Associated with Ischemic Stroke

Kwang Duk Kim, M.D., Bong Gu Kang, M.D., Jae Hun Hur, M.D.,
Sang Won Park, M.D., Jong Hwan Choi, M.D., Hyung Lee, M.D., Sang Do Yi, M.D.

*Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine,
Taegu, Korea*

Abstract : The aim of this study was to evaluate the prevalence of protein C deficiency in ischemic stroke patients. We studied 101 consecutive patients with acute arterial ischemic stroke on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The control group consisted of 73 patients with nonvascular neurologic diseases (peripheral polyneuropathy, lumbar disc disease, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease). Blood samplings were performed at the acute stage of the ischemic stroke between 4 hours and 5 days after the onset of symptoms in all patients. We found abnormally depressed levels of protein C in 7 patients out of 101 patients with ischemic stroke. Four patients had a possible cause of protein C deficiency such as liver cirrhosis ($n=2$), anticoagulant therapy ($n=1$), and autoimmune disease ($n=1$). Among 3 patients with unknown cause of protein C deficiency, however, 2 patients had long-standing atrial fibrillation or hypertension considered to be a cause of stroke. Therefore, only 1 patient had a protein C deficiency as a possible cause of stroke. Our results suggest that congenital deficiency of protein C does not seem to be associated with acute ischemic stroke.

Key Words : Protein C deficiency, Ischemic stroke

서 론

Protein C는 62 kDa의 분자량을 가진 혈청 당단백 질로 비타민 K의 존재 하에 간에서 합성되고, 비활성

형태의 protein C는 칼슘 이온의 존재 하에 트롬빈에 의해 활성 protein C로 전환된다[1]. 활성 protein C는 응고인자 V와 VIII을 억제시킴으로써 항응고제로 작용하며 또한 비타민 K 의존성 혈장 단백인 protein

S와 plasminogen activator inhibitor 1을 억제시킴으로써 profibrinolytic properties를 가진다[2].

인체에서는 응고인자들과 이를 억제하는 항응고인자들 사이의 균형이 깨어질 때 혈액의 과응고 상태가 초래되어 혈전증이 쉽게 발생할 수 있다. 과응고 상태를 야기시키는 인자로는 수술, 골절, 고령, 악성 종양, 고지혈증, 혈관염, 염증성 질환, 부종, 임신 및 경구 피임제 등의 이차적 요인 외에 antithrombin III (AT III), protein C 및 protein S 등의 체내 자연 항응고 인자의 결핍과 같은 일차적 요인이 있다. 허혈성 뇌졸중 환자 중 동맥경화성 뇌혈관 질환, 열공성 뇌경색 및 심인성 색전증과 같은 기존의 잘 알려진 원인인자들을 발견 할 수 없는 원인 미상에 해당하는 경우, 체내 자연 항응고 인자의 결핍과 같은 일차적 요인일 경우가 약 40%를 차지한다고 보고[3-6]되어, 허혈성 뇌경색 환자의 진단에 있어서 혈청학적 검사의 중요성에 대한 인식이 점차로 증가되었다. 또한 활성 protein C에 대한 혈장의 저항성이 혈전증을 유발하게 되는데, 응고 인자 유전자 내에 점돌연변이가 일어나 혈장내 응고인자 V의 구조가 변성을 일으켜 활성 protein C에 의해 분해가 되지 않고, 혈전증을 일으키는 것으로 보고되었다[7-9].

이러한 체내에 존재하는 자연 항응고인자들 중 protein C와 protein S의 결핍에 따른 정맥 혈전 색전증은 임상에서 비교적 잘 알려져 있으나[10,11] 뇌경색의 대부분을 차지하는 뇌동맥 혈전증과의 연관성에 관해서는 몇몇 동물 실험 및 중례 보고들[12-16] 외에 많은 환자들을 대상으로 시행된 체계적인 연구 보고는 드물었다. 특히 국내에는 이에 관한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 protein C 결핍이 허혈성 뇌졸중의 원인 인자로서 작용 할 것인지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 3월 1일에서 1999년 7월 31일까지 계명대학교 의과대학 신경과에 입원한 환자를 대상으로 본 실험에 참여를 허락한 174명을 전향적으로 조사하였다. 174명 중 남자가 86명, 여자가 88명이었고 평균

연령은 51.9(17-79)세였다. 이중 허혈성 뇌경색 환자 101명은 남자가 54명, 여자가 47명으로 이들은 모두 증상이 있은 후 4시간에서 5일째 되는 날에 실시한 CT나 MRI로 뇌경색이 확진된 경우로서 뇌경색의 원인 분석에 필요한 기본적인 검사와 함께 protein C의 정량검사를 실시하였다. 허혈성 뇌경색 환자에서 protein C 검사는 급성기 입원 1일 내에 채혈하는 방식을 취하였다. 대조군은 73명으로 남자가 32명이었으며, 나이와 성에 관계없이 CT나 MRI로 뇌경색이 없는 환자로 하였다.

실험에 참여한 대상군들에게서는 나이, 성별 및 입원 질환명에 관계없이 무작위로 실시하였다. protein C 정량검사는 ELISA를 사용하였고 환자의 검체를 2500 rpm에서 원심분리한 후 이를 각각 1:51과 1:101배로 희석하고 rabbit anti-human protein C 항체가 부착된 미세판에 넣고 여기에 peroxidase가 부착된 anti-thrombin C 항체를 넣어 결합 시킨후 ortho-phenylenediamine을 사용하여 발색 반응을 시켜 흡광도를 측정하였다. 시약은 Diagnostica stage를 사용하였다. 통계처리는 SPSS 10.0 version 을 사용하여 Fisher's exact test를 이용하였고, 95%신뢰구간에서 통계적 유의성 여부를 검증하였다.

성 적

174명 중 19명이 protein C의 결핍증을 나타내었다. 이중 급성 허혈성 뇌졸중 환자 101명에서는 7명, 대조군환자 73명 중 12명이 혈청 활성 protein C의 정량적 검사에서 정상 이하의 수치를 나타내었다. 174명 중 정상 범위 이상의 protein C 수치를 나타내는 경우는 없었다(Table 1). Protein C결핍과 허혈성 뇌졸중의 연관성에 대해서는 Fisher's exact test상 통계적 유의성($P<0.05$)이 있는 결과를 얻었다. 하지만 protein C 결핍을 보인 수가 오히려 환자군보다 대조군에서 더 높았던 점으로 보아 연관성에 대해서는 관련이 없음을 알 수 있었다.

정상 이하의 protein C 수치를 보인 7명중, 4명은 예상 가능한 원인 인자들을 가진 경우로서, 2명은 만성 간경화증이 있었고, 1명은 판막성 심질환으로 수년

Table 1. Number of patients with low and normal levels of protein C in ischemic stroke and control

	Ischemic stroke	Control
Low protein C	7 (6.9%)	12 (16.4%)
Normal protein C	94 (93.1%)	61 (83.6%)
Total	101 (100%)	73 (100%)

간 coumarin 치료를 시행 중이었으며, 1명은 기존의 자가면역질환이 악화된 상태였다. 또한 특별한 원인을 발견할 수 없었던 3명(2.97%)의 환자 중에서도 2명에서는 확실한 뇌경색의 원인인자로 알려진 심방세동과 수십년간의 고혈압의 병력이 각각 있었다. 따라서 protein C 결핍이 원인인자로 생각된 경우는 1명에 불과하였다. 대조군에서는 12명(16.43%)의 protein C 결핍 환자 중, 2명은 간병증을 앓고 있었고, 1명은 심경색으로 혜파린을 사용 중이었고, 2명은 자가면역 질환으로 인해 prothrombin time이 연장되어 있었다. 나머지 7명(9.59%)에서는 특별히 낮은 protein C 수치를 나타낼 만한 후천적 원인을 찾지는 못하였다

(Table 2).

고 칠

혈관 손상으로 인한 출혈의 발생 시에는 지혈 응고 계의 작용으로 과다한 출혈을 막을 수는 있지만 같은 지혈 응고계의 작용에 의해 혈전증과 같은 심각한 질환이 야기되어 질 수 있다. 응고 물질의 활성화와 이를 억제하는 체내의 항응고 물질 사이의 균형이 깨어져 과응고 상태가 되면 혈전증이 쉽게 발생할 수 있는데 체내 자연 항응고물질 중 antithrombin III는

Table 2. Etiology of low protein C level in ischemic stroke and control

	Number of patients (%)	
	Ischemic stroke	Control
Patients with low protein C level	7 (6.9)	12 (16.4)
Presence of acquired cause	4 (4.0)	5 (6.9)
Liver cirrhosis	2 (2.0)	2 (2.7)
Anticoagulant therapy	1 (1.0)	1 (1.4)
Autoimmune disease	1 (1.0)	2 (2.7)
Absence of acquired cause	3 (3.0)	7 (9.6)
Patients with normal protein C level	94 (93.1)	61 (83.6)
Total	101 (100)	73 (100)

thrombin(II A)뿐만 아니라 다른 활성화된 XIIa, XIa 및 Xa 등의 응고 인자를 억제하고, protein C는 Xa 및 thrombin 형성의 보조인자가 되는 VIIa와 Va의 활성도를 억제하며, protein S는 protein C의 역할을 도와주는 보조인자 역할을 하게 된다[17,18].

서구의 연구결과에 따르면 유럽의 정상 성인에 있어서 활성화 단백 C에 대한 저항성의 빈도는 3~7%라고 하며 혈전증 환자에 있어서는 40%, 가족력이 있는 혈전증 환자 중에서는 50%로 나타난다고 보고하였다 [19]. 이에 반해 한국인의 활성 protein C에 대한 보고는 매우 드물며[20], 서울대학 의과대학과 한국과학기술원의 합동으로 '한국의 유전성 혈전증' 이란 연구가 대한내과학회지에 보고[21]된 바에 의하면 정상인 65명, 심부정맥 혈전증 14명에서 활성화 protein C 저항성 검사를 시행하였으나 모두 정상 결과가 나온 것을 보면 한국인에 있어서 활성 protein C 저항성이 극히 드물다고 말할 수 있겠다.

Douay 등[16]은 127명의 젊은 허혈성 뇌졸중 환자의 원인인자로서 protein C의 역할에 관한 연구를 실시하여 응고 억제제의 유전적 결함이 허혈성 뇌졸중과 연관성이 없는 것으로 보고하였고 이런 측면에서 protein C의 농도나 활성도를 혈청학적으로 평가하는데 있어서 임상적 가치가 떨어짐을 시사하였다. Chancellor 등[22]은 38명의 젊은 허혈성 뇌졸중 환자에서 응고 기능의 이상을 보인 경우는 1례도 없었다고 보고하였다. 그러나 Martinez 등[23]은 AT III, protein C, 및 protein S 결핍이 젊은 연령층에서 발생한 뇌경색의 중요 원인이 된다고 보고하였다. 또한 Barinagarrementaria 등[24]은 특별한 유발 원인이 없는 젊은 허혈성 뇌졸중 환자 36명에서 9명이 비정상 소견을 보였다고 보고하였다. Matsushita 등[15]은 유방암 환자에서 3년간 항암제 사용후에 비타민 K 부족을 유발하여 protein C의 혈중농도가 낮아진 39세 여자 환자에서 우측 뇌경색이 발병하였다고 보고하면서 protein C와 허혈성 뇌경색의 연관성을 주장하였다.

이러한 보고들을 종합해보면, protein C 결핍과 허혈성 뇌졸중의 연관성에 관하여 논란이 많다. 본 연구 결과에서도 101례의 허혈성 뇌졸중 환자 중 단지 7례에서만 protein C 결핍이 발견되었으나 단지 1례에서

만 protein C 결핍이 뇌경색의 원인 인자로 추정되었으며, 이는 Douay 등[16]의 연구 결과와 일치하는 소견이다. 그러나 이러한 결과가 연구 모집단의 숫자가 적어서 생긴 결과인지 혹은 서양인과 다른 유전적 요인에 기인 한 것인지는 알 수 없으며 추후 protein C의 정량 검사뿐만 아니라 활성 protein C에 대한 저항성 유무에 관한 검사가 필요하며 또한 기존의 원인 인자가 모두 배제된 급성기 뇌경색을 가진 청년층을 대상으로 시행한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

본 연구에서는 급성 뇌경색에서 protein C의 혈중 농도를 측정한 결과 protein C 결핍과 허혈성 뇌졸중의 연관성에 대해서는 관련이 없음을 알 수 있었다. 그러나 향후 연구에서는 protein C의 절대치 뿐만 아니라 활성 protein C에 대한 저항성 유무에 관한 검사도 필요하리라 생각되며, 기존의 원인 인자가 모두 배제된 급성기 뇌경색을 가진 청년층을 대상으로 한 연구가 필요 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. De Fouw NJ, van Hinsbergh VW, De Jong YF, Haverkate F, Bertina RM: The interaction of activated protein C and thrombin with the plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1987; **57**(2): 176-82.
2. Clouse LH, Comp PC: The regulation of hemostasis : the protein C system. *N Eng J Med* 1986; **314**(20): 1298-304.
3. Greaves M, Preston FE: The hypercoagulable state in clinical practice. *Br J Haematol* 1991; **79**(2): 148-51.
4. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB: The stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988; **19**(5): 547-54.
5. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK,

- Hier DB, Price TR, *et al.*: Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989; **25**(4): 382-90.
6. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, Tatemichi TK, Grossman BA: Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* 1989; **20**(12): 1657-61.
7. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B: Thromboembolic disease-critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992; **68**(1): 7-13.
8. Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994; **330**(8): 517-22.
9. Sun X, Evatt B, Griffin JH: Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994; **83**(11): 3120-5.
10. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertinal RM: Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism: a study of three Dutch families. *N Eng J Med* 1983; **309**(6): 340-4.
11. Mitchell CA, Rowell JA, Hau L, Young JP, Salem HH: A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Eng J Med* 1987; **317**(26): 1638-42.
12. Coller BS, Owen J, Jesty J, Horowitz D, Reitman MJ, Spear J, *et al.*: Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987; **7**(5): 456-62.
13. Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reutern GM: Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990; **21**(7): 1077-80.
14. D' Angelo A, Landi G, Vigano' D' Angelo S, Nobile Orazio E, Boccardi E, Candelise L, *et al.*: Protein C in acute stroke. *Stroke* 1988; **19**(5): 579-83.
15. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, Uchida K: Cerebral infarction associated with protein C deficiency. *Stroke* 1992; **23**(1): 108-11.
16. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D: Antithrombin, protein C and protein S level in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; **98**(2): 124-7.
17. Esmon CT: The role of protein C and thrombomodulin in the regulation blood coagulation. *J Biol Chem* 1989; **264**(9): 4743-6.
18. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W: The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; **30**(43): 10363-70.
19. Dahlback B: Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; **85**(3): 607-14.
20. 이영경, 이유경, 박성섭, 이진숙, 함천경, 윤근염 외: 정맥성 혈전증 환자에서 APC 내성과 제5응고 인자 돌연변이 검색[초록]. 대한임상병리학회 제 29차 학술대회 1995; 320.
21. 김인호, 박선양, 이종태, 방수미, 김효수, 김병극 외: 한국인의 유전성 혈전증. 대한내과학회지 1996; **51**(6): 732-42.
22. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA, Johns A, Smith J: Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adult. *Stroke* 1989; **20**(4): 477-82.
23. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ: Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993; **24**(1): 19-25.
24. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R: Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; **25**(2): 287-90.