

PROS1 유전자 돌연변이 환자에서 발생한 폐색전증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 응급의학교실

진상찬

Pulmonary Thromboembolism Caused by *PROS1* Gene Mutation

Sang Chan Jin, M.D.

*Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Sungkyunkwan University
Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is a serious clinical problem in patients with acquired risk factor such as cancer, immobilization, recent trauma and surgery. However PE may occur in hereditary thrombophilia like protein S deficiency which is caused by *PROS1* gene mutation. The author reports a case of pulmonary embolism in a 33-year-old man with protein S deficiency and *PROS1* gene mutation. Genetic analysis of the patient showed mutation 1063C→T in exon 10 of *PROS1* gene, resulting in a substitution of arginine by cystine at position 355 (R355C).

Key Words : *PROS1*, Protein S deficiency, Pulmonary embolism

서론

폐색전증은 후천적 원인에 의한 것과 유전성 원인에 의한 것으로 나눌 수 있다. 후천적 원인에

의한 것으로는 하지의 심부정맥혈전과 연관되어 부동(immobility), 최근의 수술, 비만, 임신, 종양, 경구피임제 복용, 항인지질증후군 등이 있고, 유전성 원인에 의한 것으로는 factor V Leiden 돌연변이,

교신저자: 진상찬, 135-710 서울특별시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 삼성서울병원 응급의학교실

Sang Chan Jin, M.D., Department of Emergency Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Ilwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82-2-3410-1896 E-mail : jchan98@hanmail.net

프로트롬빈 유전자 돌연변이, 항트롬빈(antithrombin) III 결핍, C-단백 결손증, S-단백 결손증 등이 있다[1].

이와 같은 폐색전증의 유발 원인에 대한 확인은 동반된 질환이 발견될 경우 그에 대한 치료뿐만 아니라 유발 원인 제거를 통해 폐색전증의 재발을 예방하고 이를 위한 약물 치료 지침을 결정하는데 중요한 임상적 의미를 가진다. 한편 특발성(idiopathic) 폐색전증의 경우에는 주로 유전성 요인에 의한 과응고로 인한 것이 많다[2].

따라서 특별한 유발 원인 없이 발생한 폐색전증에서는 그 원인을 찾기 위해서 유전성 응고 항진 상태를 유발할 수 있는 질환에 대한 검사를 실시하여야 한다. 이에 저자는 특발성 폐색전증에서 그 원인으로 발견된 S-단백 결손증 및 *PROS1* gene mutation에 대하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

33세 남자 환자가 내원 10일 전부터 시작된 호흡곤란, 심계항진을 주소로 본원 응급실을 내원하였다. 내원 당시 의식은 명료한 상태로 호흡곤란은 간단한 일상생활에 점점 심해지며 쉴 때는 호전을 보이는 양상이었고, 이전에 폐색전증이나 심부정맥

혈전 등의 특별한 과거력은 없었으나 1개월 전 중국여행을 다녀온 적이 있었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 115/87 mmHg, 맥박 분당 97회, 호흡 분당 20회, 체온은 36.9℃ 였으며, 맥박산소포화 측정기에서 산소포화도는 94%였다. 폐 청진 및 단순 흉부방사선촬영에서 특이 소견은 관찰되지 않았고, 심전도 검사에서 동성 빈맥과 전흉부유도 1-3에서 T-wave inversion 소견이 있었다. 내원하여 실시한 말초혈액검사에서 백혈구 8,410/ μ l(호중구 56.5%), 혈색소 18.1 g/dl, 혈소판 252,000/ μ l였고, 혈청생화학 검사에서는 혈액요소질소 13.5 mg/dl, 크레아티닌 1.02 mg/dl 였으며, 혈청 전해질검사 및 심근 효소 검사 결과는 정상 범위 이내였다. 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간은 12.7초, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 40.1초 였으며, N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 2584 pg/dl, D-dimer 9.85 μ g/dl 로 증가되어 있었고, 동맥혈 가스분석에서는 room air에서 pH 7.45, PaCO₂ 29.1 mmHg, PaO₂ 69.4 mmHg, HCO₃⁻ 20.0 mmol/L, 산소포화도 93.6%였다.

호흡곤란의 원인을 알기 위해 응급실에서 실시한 흉부 전산화단층촬영에서 양측 주폐동맥의 충만 결손 및 분기점의 안장형 색전증이 관찰되었으며(Fig. 1), 하지 초음파 검사에서 좌측 슬와동맥의 심부정맥혈전이 발견되었고 경흉부 심초음파에서 우심실확장 및

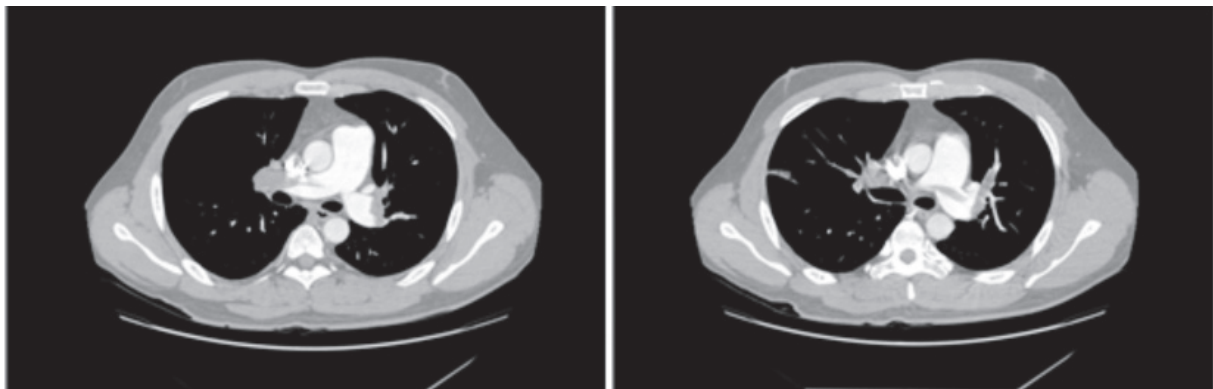


Fig. 1. Chest computed tomography finding. Chest computed tomography showed low density filling defect in both main pulmonary artery on admission day. CT also demonstrated saddle pulmonary embolism (right) and enlarged pulmonary artery compared with ascending aorta.

우심실 운동저하, D-shape의 좌심실이 관찰되어 환자는 혈액학적으로 안정된 아광범위 급성 폐색전증으로 진단하고 우심실 기능부전으로 alteplase의 혈전 용해치료를 시행하였으며, 특이한 위험인자 없이 젊은 연령에 발생한 폐색전증의 원인을 감별하기 위하여 실시한 루푸스항응고인자, 항카디오리핀 항체 IgM과 IgG, 항베타2 당단백질1 항체 IgM과 IgG는 정상이었고 C단백 활성화도 107%(정상치 80-161%), S단백 유리 항원 60%(정상치 62-154%), 항트롬빈 III 활성 112%로 정상이었고 플라스미노겐 활성억제 80.0 ng/dl로 증가되어 있었다. 호모시스테인 수치는 정상이었다. 총 S-단백 항원 및 활성화도는 시행하지 않았다. 환자는 혈전용해제 사용 후 특별한 합병증 발생하지 않았고 입원 6일째 실시한 심초음파 상 우심실기능 호전을 보이며, 전산화단층촬영 소견에서 이전의 충만 결손 병변 감소보인 상태로 입원 7일째 퇴원하여 외래 경과 관찰하였으며, 외래 추적 6개월 후 프로트롬빈 시간 0.96초에서 실시한 추적 검사 결과 유리 S-단백 항원 49%(정상치 62-154%), 총 S-단백 항원 44%(정상치 60-150%), 활성화도 52%(정상치 60-146%)였으며, *PROS1* 유전자의 모든 exon에 대한 직접 염기서열 분석 결과에서 exon 10의 Arg355Cys 변이가 발견되어 S-단백 결핍으로 확진하고 항응고제 복용 중에 있다.

고 찰

폐색전증은 주로 수술 등으로 인한 부동 자세에서 혈류의 정체로 인한 심부정맥혈전의 생성, 국소 및 전신적 염증 반응으로 인한 혈관 내피 손상과 종양 및 유전성 질환 등으로 인한 과응고의 기전으로 발생한다[1,3,4]. 그러나 이와 같은 유발 인자가 없는 경우에 폐색전증은 그 진단 및 치료가 지연될 수 있고, 특히 과거력 없는 젊은 환자의 경우 폐색전증을 의심하기 쉽지 않으며 폐색전증의 진단 후 그 발병 원인 또한 발견하기 어려운 경우가 많다. 이번 증례에서는 특이 유발 요인 없이 발생한 폐색전증 환자에서 진단된 유전성 S-단백 결핍증과 *PROS1* 유전자 돌연변이에 대해 살펴보았다.

폐색전증을 일으킬 수 있는 원인은 나이에 따라서 그 차이를 보이는데, 젊은 연령층의 경우 유전성 질환의 빈도가 고령에 비해서 높게 나타나 종양, 최근의 수술 등과 같은 위험 인자가 없을 경우에는 항인지질 증후군, factor V Leiden 돌연변이, 프로트롬빈 유전자의 돌연변이, 항트롬빈(antithrombin) III 결핍, C-단백 혹은 S-단백의 결핍 및 활성화도 감소, 고호모시스테인혈증과 같은 과응고 상태를 유발할 수 있는 질환에 대해 의심해 보아야 한다[5].

한편 폐색전증의 절반 정도에서는 특별한 원인을 찾을 수 없었던 특발성 원인에 의하며[6], 그 중에서 유전성 혈전성향이 많은 부분을 차지하고 있고 폐색전증의 재발에도 연관성이 있다[7,8].

유전성 혈전성향을 나타내는 질환 중에서 S-단백 결핍은 백인의 경우 유병율이 0.03-0.13%로 알려져 있고, 정맥 혈전의 원인 중에서 S-단백 결핍이 5% 정도로 발견되고 있으며, 우리 나라에서 S-단백 결핍의 유병율은 알려져 있지 않다[9]. 또한 선천성 결핍 뿐만 아니라 임신, 피임제, 과중성혈관내응고, 간부전, 제1형 당뇨병, 신증후군, 악성 종양 및 자가면역질환과 같은 이차적 결핍으로 발생할 수 있고[10], 총 3가지 형태가 있는데 제 1형은 총 S-단백 항원과 유리 S-단백 항원이 모두 감소되어 있고, 제 2형은 S-단백 활성화도만 떨어져 있으며, 제 3형은 총 S-단백 항원은 정상이나 유리 S-단백 항원과 활성화도가 감소되어 있는 형태이다[11]. 이번 증례에서는 유리 S-단백 항원이 감소되어 있어 제 1형 및 3형의 가능성이 있고, 6개월 후 프로트롬빈 시간 0.96초에서 실시한 추적 검사 결과 유리 S-단백 항원 49%(정상치 62-154%), 총 S-단백 항원 44%(정상치 60-150%), 활성화도 52%(정상치 60-146%)로 제 1형으로 추정되었다.

S-단백은 C-단백의 보조 인자로 작용하며, C-단백은 Vitamin K 의존 단백질로 간에서 생산되고 응고 인자 Va 및 VIIIa의 활성화를 억제하여 체내에서 항응고 작용을 하는 인자로 알려져 있다[12,13]. 따라서 S-단백의 결핍 시에는 정맥 내에 반복적인 혈전 형성뿐만 아니라 폐색전증, 뇌경색, 장간막 정맥 혈전 등 다양한 장기의 혈전을 유발할 수 있다[12,13]. S-단백 결핍과 같은 유전성 질환의 경우 처음 폐색전증이 발생한 이후에 항응고 요법의 기간은

정해져 있지 않으나 이번 증례에서는 유전성 혈전 성향의 환자로 폐색전증의 재발을 막기 위해 항응고요법을 평생 지속하기로 하였다.

S-단백은 염색체(chromosome) 3q11.2의 동원체(centromere) 주위에 위치한 PROS1 유전자에 의해 표현되는데 PROS1 유전자는 모두 15개의 exon과 14개의 intron으로 이루어져 있다[14]. 또한 S-단백의 이상을 유발하는 것은 S-단백 유전자 전 부위에 걸친 돌연변이와 연관이 있는데 이를 PROS1 gene mutation 이라 하며, 지금까지 약 200 종류가 발견되었다[15].

이번 증례에서 S-단백 결핍의 유전적 원인을 분석하기 위해 실시한 검사에서 PROS1 유전자 내 15개 exon에 대한 직접 염기서열 분석 결과 exon 10의 돌연변이(R355C)가 발견되었는데, 이것은 2010년 홍콩에서 보고된 3형 S-단백 결핍 가족원에서 발견된 PROS1 유전자의 돌연변이와 같았다[16]. 한편, 일본에서는 S-단백 이상에서 protein S Tokushima (K155E)가 약 30%를 차지한다고 한다. 우리나라에서는 새로운 돌연변이인 (c.1417A<T,p.K473X)에 대한 보고가 있었으나 PROS1 유전자 돌연변이에 대한 체계적 분석은 아직까지 부족하다[17,18].

결론적으로 특발성 폐색전증 환자에서 유전성 혈전 성향의 가능성을 반드시 염두에 두어야 하며, 또한 S-단백 결핍과 같은 유전성 질환에서는 PROS1 유전자의 돌연변이 양상을 살펴보는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.p. 430-41.
2. Busby W, Bayer A, Pathy J. Pulmonary embolism in the elderly. *Age Ageing* 1988;**17**:205-9.
3. Lopez JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009;**123** Suppl 4:S30-4.
4. Knudson MM, Gomez D, Haas B, Cohen MJ, Nathens AB. Three thousand seven hundred thirty-eight posttraumatic pulmonary emboli: a new look at an old disease. *Ann Surg* 2011;**254**:625-32.
5. Yoo JH. Moderate hyperhomocyst (e) inemia is associated with coronary artery disease in the elderly. *J Korean Geriatr Soc* 1998;**2**:58-67.
6. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, *et al*. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;**117**:19-25.
7. Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost* 2009;**101**:93-9.
8. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;**277**:1305-7.
9. Ok EJ, Kim HW, Kim SD, Park KS, Kim YS, Kim HM, *et al*. Multivessel thromboembolism associated with dysfunction of protein s. *Ann Rehabil Med* 2012;**36**:414-7.
10. Cumming AM, Shiach CR. The investigation and management of inherited thrombophilia. *Clin Lab Haematol* 1999;**21**:77-92.
11. Van Cott EM, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;**12**:1141-66.
12. Esmon CT. Protein S and protein C Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. *Trends Cardiovasc Med* 1992;**2**:214-9.
13. Kim TW, Choi SY, Kang IJ, Kang YJ, Shin DH. A case of non-occlusive mesentery ischemia with pulmonary embolism due to protein C deficiency. *Korean J Gastroenterol* 2010;**55**:194-7.
14. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008;**14**:1222-8.
15. Garcia de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala

- N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2007;**98**:543-56.
16. Leung TW, Yip SF, Lam CW, Chan TL, Lam WW, Siu DY, *et al.* Genetic predisposition of white matter infarction with protein S deficiency and R355C mutation. *Neurology* 2010;**75**:2185-9.
17. Hamasaki N, Kuma H, Tsuda H. Activated protein C anticoagulant system dysfunction and thrombophilia in Asia. *Ann Lab Med* 2013;**33**:8-13.
18. Cho EJ, Kim YC, Hwang JH, Lee H, Park SS, Kim SY, *et al.* Inherited protein S deficiency due to a novel nonsense mutation in the *PROS1* gene in the patient with recurrent vascular access thrombosis: A case report. *Kidney Res Clin Pract* 2012;**31**:72-5.
-