

동형접합성 단백 C 결핍 환자의 치과적 치험례

윤 미 · 김승오* · 김종수 · 유승훈

단국대학교 치과대학 소아치과학교실, *치과마취과교실

국문초록

단백 C 결핍증은 항응고인자인 단백 C의 결핍으로 혈전 색전증의 위험성이 높다. 선천성 단백 C 결핍증 중 동형접합성 단백 C 결핍증은 단백 C의 활성도가 측정되지 않을 정도로 낮고 1/25만~50만의 발생 빈도를 가지는 희귀한 질환이다. 동형접합성 단백 C 결핍증의 주요 증상은 자반성 및 괴사성 피부 병변, 반상출혈, 실명, 중추신경계의 혈전증 등이다.

본 증례는 동형접합성 단백 C 결핍증인 만 4세 여아로 치아의 전반적인 우식을 주소로 내원하였다. 본 환아는 와파린 복용 중이었고 치과치료시 합병증의 예방을 위해 소아청소년과에 협진 의뢰하였다. 와파린 복용 중단 시 혈전으로 인한 심각한 합병증이 예상되어 와파린을 적절하게 (INR 3~5) 복용하되 치과 치료 중 과다 출혈 시 신선냉동혈장으로 조절할 것을 권고받았다. 이 환아는 실명을 동반한 중증 장애 아이로 행동조절이 어려웠고 과다 출혈시 신속한 처치가 가능하도록 하기 위해 전신마취 하에 치과치료를 시행하였다. 저자는 치아의 전반적인 우식을 주소로 내원한 만 4세 단백 C 결핍 환아에 대하여 전신마취 하 치과치료를 시행하였으며 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

주요어: 단백 C 결핍증, INR, 전신마취, 항응고제

I. 서 론

단백 C는 간에서 합성되는 비타민 K 의존성 혈장 당단백으로 혈액 응고과정의 조절기전에 관여한다¹⁾. 단백 C의 활성화는 응고기전에 의해 생성된 트롬빈이 혈관내피세포막 단백질인 트롬보모듈린과 결합함으로써 이루어진다^{2,3)}. 활성화된 단백 C는 단백 S가 보조인자로 작용하여 활성화된 응고인자 Va와 VIIIa를 비활성화하여 항응고작용을 나타낸다 (Fig. 1)^{1,4,5)}. 또한 단백 C는 tissue plasminogen activator (t-PA)의 순환억제인자를 중화하여 t-PA 활성도를 증가시켜 플라스미노젠을 플라스민으로 전환시킴으로써 섬유소 용해 작용이 이루어진다⁶⁾. 따라서 단백 C의 결핍은 혈전 색전증의 위험성을 증가시킨다.

단백 C 결핍증은 선천적 원인과 후천적 원인에 의해 발생하며 후천적인 원인으로는 수술, 범발성 혈관내 응고, 간질환, 인슐린 의존성 당뇨, 혈액 투석 등에 의해 유발되며 적절한 치료

후에는 수일에서 수개월 후에 단백 C가 정상화된다. 선천적인 원인 즉, 단백 C의 유전적 결핍 유형은 상염색체 유전으로 임상적 발현 상태에 따라 우성형과 열성형으로 구분된다⁷⁾. 우성형은 이형접합체(heterozygote)에서 성인기에 흡연, 경구용 피임약, 임신, 산욕기 등의 위험요소에 노출 시 반복적인 심부정맥 혈전증, 폐색전증, 정맥성 혈전염을 일으킨다⁸⁾. 열성형은 이형접합체에서는 대부분 평생 증상이 없으나 동형접합체(homozygote)에서는 신생아기에 전격성 자반증(fulminans purpura)을 일으킨다.

동형접합성 단백 C 결핍증은 빈도 1/25만~50만으로⁹⁾, 매우 드문 질환이며 신생아기에 유발되는 전격성 자반증이 조기 진단되지 않아 적절히 치료받지 못할 경우 사망에 이를 수 있다.

저자는 동형접합성 단백 C 결핍 환아를 전신마취 하에 치과치료 후 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

교신저자 : 김 승 오

충남 천안시 안서동 산 29 / 단국대학교 치과대학 치과마취과교실 / 041-550-1863 / ksomd@naver.com

원고접수일: 2010년 02월 19일 / 원고최종수정일: 2010년 04월 27일 / 원고채택일: 2010년 05월 06일

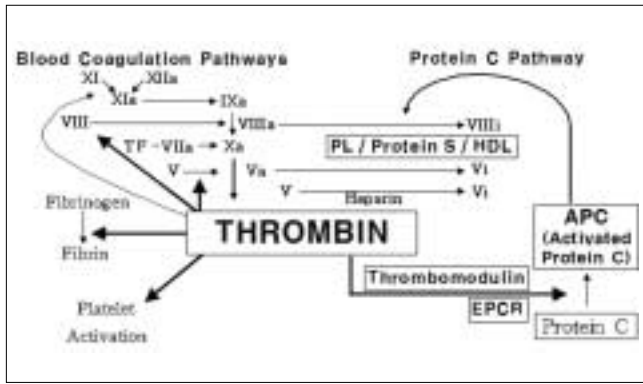


Fig. 1. Blood coagulation pathways and protein C anticoagulant pathway. Thrombin can be either procoagulant (left) or anticoagulant (right), depending on cofactors and surfaces. Conversion of zymogen protein C to anticoagulant activated protein C (APC) by thrombin is enhanced by thrombomodulin bound thrombin is enhanced by endothelial protein C receptor (EPCR). APC with its nonenzymatic cofactor protein S inactivates factors Va and VIIIa by highly selective proteolysis, yielding inactivated (i) factors Vi and VIIIi.



Fig. 2. Characteristic appearance with blindness as the result of protein C deficiency, under general anesthesia.

II. 증례보고

4세 7개월의 여아가 치아우식을 주소로 소아청소년과에서 의뢰되어 본과에 내원하였다. 환아는 2003년 10월 10일 출생 후 발생한 전격성 자반증을 주소로 신생아실로 입원되었다. 당시 혈액 및 조직검사 후 동형접합성 단백 C 결핍증으로 진단되어 신선냉동혈장 및 와파린으로 조절 후 퇴원하였다. 그 후 평소 와파린을 International normalized ratio(INR) 3.5~5.5로 유지하기 위해 용량을 조절하고 있고 간헐적 자반증 발생 때마다 신선냉동혈장(10 ml/kg)으로 증상조절하고 있었다.

환아는 동형접합성 단백 C 결핍증의 임상 증상 중 하나인 초자체나 망막의 혈전에 의한 실명을 보이고 있었으며 체중은 14.5 kg으로 저체중을 보였다(Fig. 2). 환아는 내원 당시 눈에 닿는 것은 무조건 물고 꼬집는 등 이상 행동을 보였으며 의사소통이 불가능하였다.

구강 내 소견으로는 상악 우측 제1유구치, 제2유구치, 상악 좌측 제2유구치, 하악 좌우측 제1유구치, 제2유구치에 치아 우식증이 관찰되었다(Fig. 3, 4).

환아는 와파린 복용중으로 치과치료시 출혈이 예상되어 소아청소년과에 협진 의뢰하였다. 그 결과, 와파린 복용을 중단하면 혈전으로 인한 치명적인 합병증이 예상되므로 와파린 중단은 어렵고 INR 3.5~5.5로 유지하도록 권고되었다. 또한 치과치료시 심한 출혈이 예상되면 신선냉동혈장을 투여할 것을 권유 받았다. 치료 전날 INR은 3.55를 기록하였다. 상기 환자는 와파린 복용으로 인한 과다 출혈 가능성과 실명을 동반한 중증 장애 아이로 행동조절의 어려움뿐만 아니라 광범위한 치아우식증의 합리적 치료와 편리함을 위해 치과마취과 및 소아청소년과

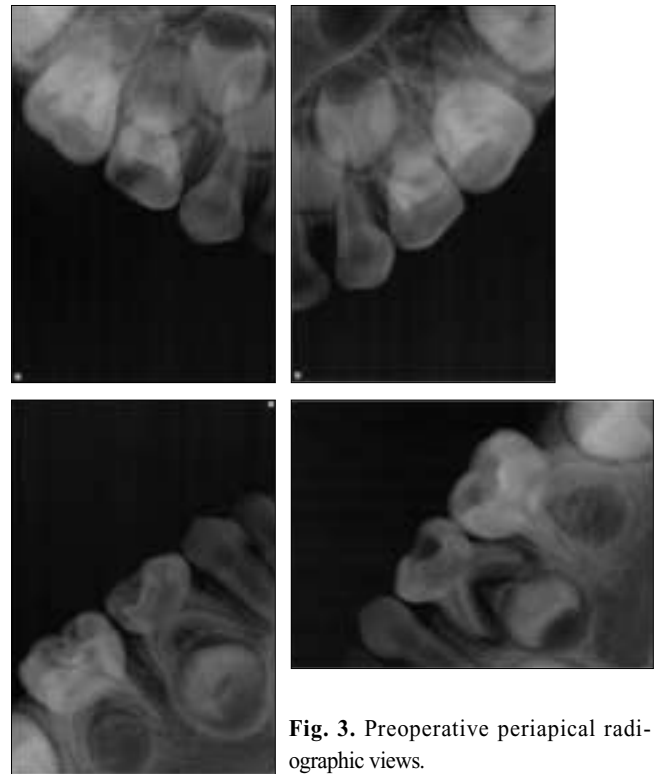


Fig. 3. Preoperative periapical radiographic views.



Fig. 4. Preoperative intraoral occlusal views.

와 협진하여 전신마취 하에 치과치료를 시행하기로 하였다. 전신마취 하에 에피네프린(1:100,000)이 포함된 2% 리도카인으로 국소마취하고 러버댐 장착 후 상악 우측 제1유구치, 제2유구치 및 하악 좌우측 제1유구치, 제2유구치에 치수절제술과 기성금관 수복을 시행하였고, 상악 좌측 제2유구치에 복합 레

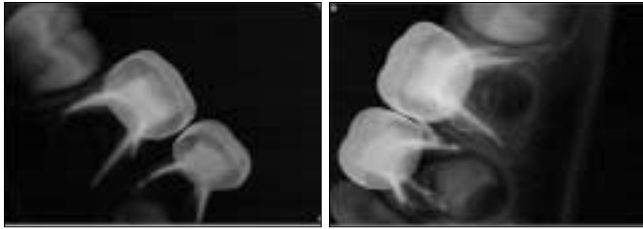
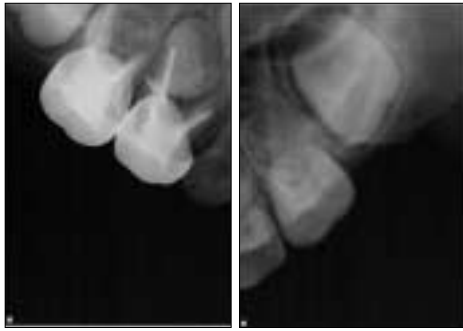


Fig. 5. Postoperative periapical radiographic views.



Fig. 6. postoperative intraoral occlusal views.

진으로 수복을 하였다(Fig. 5, 6). 치과치료 도중 지혈이 되지 않는 등의 지속적인 출혈소견은 보이지 않아 신선냉동혈장은 투여하지 않았다.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

동형접합성 단백 C 결핍증의 증상 발현은 생후 1~2시간에서 5일까지 다양하지만 대부분 생후 2시간에서 12시간 사이 나타나며 주요 증상은 자반성 및 괴사성 피부병변, 반상출혈, 실명, 중추신경계의 혈전증 등이다^{9,10}. 이는 단백 C가 작용하는 중요 장소가 미세혈관이기 때문이며 전격성 자반증의 임상적 양상도 피부의 모세혈관 혈전과 반상출혈에 의해 출혈성 수포가 형성된 후 결국에는 피부 괴사 및 괴저로 발전한다¹¹. 이 때 시기적절하게 적절한 처치를 시행하면 병변이 치유되는데 보통 4-8주 정도 소요되며 큰 반흔을 남긴다. 중추신경계의 혈전증, 초자체나 망막의 혈전에 의한 실명 등은 대개 자궁내 기원으로 추측되며 중추신경계의 혈전증에 의한 2차적인 출혈과 수두증, 지능장애(mental retardation), 정신 운동 지연(delayed psychomotor development)의 후유증을 남길 수 있다¹⁰. 본 환아는 동형접합성 단백 C 결핍증의 임상증상 중 하나인 초자체나 망막의 혈전에 의한 실명을 보였고 손에 닿을 것을 꼬집거나 깨물고 의사소통이 어려운 정도의 심각한 지능장애를 보였다.

동형접합성 단백 C 결핍증의 치료는 급성기에는 신선냉동혈장을 투여하여 기존의 자반성 병변을 퇴화시키고 새로운 자반성 병변의 발생을 억제한다. 신선냉동혈장은 증상이 소실될 때까지 보통 4~8주간 투여한다¹². 이번 증례의 환아도 출생 후 전격성 자반증을 보였고 혈액 및 조직검사서 동형접합성 단백 C의 결핍으로 진단되어 신선냉동혈장 및 와파린으로 조절된 후 퇴원하였다.

급성기 이후의 장기치료로는 먼저 단백 C의 투여요법이 있다. 신선냉동혈장이나 프로트롬빈 복합 농축물을 48시간마다 정맥 투여나 복막 투여하는 방법이다. 정맥 투여 방법은 수액 과부하, 고단백 혈증, 고혈압을 초래하거나 간염, 후천성면역결핍증 등의 수혈 매개성 질환이 발생할 수 있는 위험성이 있고 정맥내 도관이 삽입되어 있어야 하는 어려움이 있다. 복막내 투여하는 경우도 위에 기술한 합병증 외에 도관을 통한 폐혈증 및 국소 염증, 혈전 등의 위험이 있다. 1991년 이후 이러한 단점을 없앤 정제된 단클론성 단백 C 농축액을 투여하는 방법이 사용되고 있다^{9,13}. 두 번째 치료 방법은 경구용 항응고요법으로 비타민 K 길항제(와파린)를 이용할 수 있다. 이 경우 정맥 내 혈관 도관을 삽입할 필요가 없어 편리하나 약제 자체가 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있고 와파린 기인성 전격성 자반증이 발생할 수 있는 위험도 있다¹². 이번 증례 환아도 평소에 INR 3.5~5.5 상태로 유지하기 위해 용량을 조절하며 와파린을 복용중이었다. 세 번째로 간이식의 방법이 있다. 이 경우 평생 면역억제제를 투여받아야 하나 삶의 질을 향상시킬 수 있다는 점에서 선택할 수 있는 방법이다. 일부에서는 간이식 수술로 효과를 본 보고가 있다¹⁴.

INR은 경구항응고제 복용 환자의 감시(monitor)방법으로 일반 환자의 screening 검사, 진단목적 및 간질환 환자의 감시로 사용하여서는 안된다. 이전에는 Prothrombin time(PT)을 경구항응고제 치료에 대한 감시방법으로 사용하였으나 트롬보플라스틴을 만드는 원료에 따라 활성도가 달랐다. PT의 상호비교가 가능하도록 세계보건기구에서 표준화 작업을 하였다. 기준이 되는 트롬보플라스틴(reference trombolastin)을 정하여 각각의 트롬보플라스틴 활성도를 International Sensitivity Index (ISI)로 하고 이것을 이용하여 보정된 PT를 측정한다. INR은 ISI를 이용하여 보정한 환자의 PT/대조군(정상인의 평균)PT이다¹⁵⁻¹⁹.

일반적으로 와파린의 치료적 효과를 기대하면서 출혈을 예방하기 위해서는 INR을 2~3으로 유지하는 것이 합리적이다^{18,19}. 그러나 이번 증례 환아는 와파린 복용 중으로 치과 치료시 출혈이 예상되었지만 중추신경계 또는 주요 장기의 심부 혈전으로 인한 심각한 합병증을 피하기 위해 평소에 INR 3.5~5.5로 유지하도록 와파린 용량을 조절하여왔고 치과치료 전날은 혈액 검사 결과 INR 3.55를 기록하였다. 다만 치과치료 중 출혈이 심할 경우를 대비하여 신선냉동혈장을 준비하였다. 치과 치료시 지속적인 출혈 소견은 보이지 않아 신선냉동혈장을 추가로 투여하지는 않았다.

출혈성 병력이 있거나 의심이 되는 환자는 우선 내과 의사와

소아청소년과 의사 혹은 혈액전문의를 의뢰하여 정확한 진단이 필요하며 주의사항 및 기타 합병증에 대한 조언을 얻어야 한다. 이후 구강검사와 의학적 검사를 통해 적절한 치료 계획을 수립해야 한다. 가능한 치료 횟수는 최소화하며 치료는 예방치치와 교육으로 시작해야 한다. 구강위생을 위한 적절한 양치질, 영양, 구강 관리 등에 대한 방법을 환자에게 교육함으로써 예방적인 치과적 관리를 행해야 하며 치과의사, 환자의 가족, 내과 의사 및 의학적 보조원들 간의 긴밀한 협조관계가 필요하고, 6개월 간격의 주기적인 구강검사가 필요하다^{20,21)}. 효과적인 지혈을 위해 불안이나 공포를 감소시킬 필요가 있는데, 이는 심유소분해의 증가가 정서적 요소와 직접적인 관계가 있기 때문이다. 환자의 불안 감소를 위해 약물 진정법, 아산화질소 흡입 진정법이 고려된다²²⁾. 일반적으로 전달마취는 시행하지 않고 침윤마취나 치주 인대내 마취를 시행하며 조직의 손상을 최소화하기 위해 자입 횟수를 줄인다²²⁾. 러버댐 사용 시에는 연조직의 보호를 위해 치은연까지 연장되는 클램프는 사용하지 않는다. 구강점막, 특히 혈관이 많은 설하 조직의 손상을 최소화하기 위해 구내 방사선 촬영 시 필름의 위치, 흡인기 등 기구의 사용에 세심한 주의가 필요하다^{22,23)}.

IV. 요약

본 증례의 환아는 동형접합성 단백 C 결핍으로 인하여 초자체나 망막의 혈전에 의한 실명을 보였고 손에 닿는 것을 꼬집거나 깨물고 의사소통이 어려운 중증의 지능장애를 보였다. 이 질환이 환아의 구강상태에 직접적으로 미치는 영향은 없다. 그러나 환아는 와파린 복용 중이므로 치과 치료시 출혈이 예상되어 소아청소년과에 의뢰하였다. 평소 와파린 용량 조절하여 INR 3.5~5.5 정도로 유지하여왔고 치료 전날 INR은 3.55로 유지되었다. 환아는 시각장애 및 의사소통이 어려운 중증 장애 아이이고 또한 치료시 과다 출혈의 우려가 있어 응급 처치가 용이한 전신마취하에 치과치료를 시행하였다.

참고문헌

1. Choi SJ, Oh CK, Moon DC, et al. : A case of neonatal Purpura fulmonans due to homozygous protein C deficiency. *Ann Dermatol*, 6:63-68, 1994.
2. Clouse LH, Comp PC : The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med*, 314:1298-1304, 1986.
3. Esmon NL, Owen WG, Esmon CT : Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem*, 257:859-864, 1982.
4. Marlar RA : Protein C in thromboembolic disease. *Semin Thromb Hemost*, 11:387-393, 1985.
5. Marshall AL, Ernest B, Thomas JK, et al. : Williams

- Hematology. McGraw-Hill Medical, 1696, 2006.
6. de Fouw NJ, Haverkate F, Bertina RM, et al. : The cofactor role of protein S in the acceleration whole blood clot lysis in vivo by activated protein C in vitro. *Blood*, 67:1189-1192, 1986.
7. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. : Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*, 68:1370-1373, 1981.
8. 김상진, 허 경, 예종수 등 : Protein C의 유전적 결핍과 연관된 대뇌 심정맥 혈전증 1예. *대한신경과학회지*, 14:567-571, 1989.
9. Marlar RA, Neumann A : Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost*, 16:299-309, 1990.
10. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW : Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. *J Pediatr*, 114: 528-534, 1989.
11. Dreyfus M, Masterson M, David GE, et al. : Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost*, 21: 371-378, 1995.
12. 정미애, 황규삼, 최규택 등 : 단백 C 결핍 환아의 간이식 마취. *대한마취과학회지*, 40:671-676, 2001.
13. Muller FM, Ehrenthal W, Hafner G, Schranz D. : Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency. *Eur J Pediatr*, 155:20-25, 1996.
14. Casella JF, Lewis JH, Bontempo FA, et al. : Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation. *Lancet*, 1:435-438, 1988.
15. Loeliger EA, van den Besselaar AM, Lewis SM : Reliability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost*, 53:148, 1985.
16. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, et al. : Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost*, 71: 727-730, 1994.
17. Taberner DA, Poller L, Thomson JM, et al. : Effect of international sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalized ratios (INR). *J Clin Pathol*, 42:92-96, 1989.
18. Marshall AL, Ernest B, Thomas JK, et al. : Williams Hematology. New York : McGraw-Hill Medical, 285, 2006.
19. 류오열, 박선양, 최일주 등 : 최신지견 내과학. 서울 : 군자출판사, 597-598, 1996.

20. Chaichareon P, Im-erbsin T : Comprehensive care of hemophilia, role of the dentist. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 6:34-36, 1993.
21. 이준균, 이금호, 최영철 : Hemophilia 환자의 관혈적 치과 치료에 관한 증례보고. 대한소아치과학회지, 32: 589-594, 2005.
22. 이종갑, 이금호, 양규호 등 : 소아 청소년 치과학. 서울 : 신흥인터내셔널, 637-638, 2007.
23. 박경순, 이금호 : 자폐증상이 있는 혈우병 A 환자의 전신마취를 통한 치과적 치험례. 대한소아치과학회지, 23: 593-600, 1996.

Abstract

DENTAL TREATMENT OF A PEDIATRIC PATIENT WITH HOMOZYGOUS PROTEIN C DEFICIENCY:
A CASE REPORT

Mi Yoon, Seung-Oh Kim*, Jong-Soo Kim, Seung-Hoon Yoo

*Department of Pediatric Dentistry, *Department of Anesthetic Dentistry, School of Dentistry, Dankook University*

Protein C deficiency increases the risk of thrombosis due to the lack of anticoagulant factor protein C. Among the numerous congenital protein C deficiencies, homozygous protein C deficiency has an especially low protein C activity level, that it is almost undetectable. It is a rare disease with a probability of 1:250000~500000. The signs and symptoms of homozygous protein C deficiency include purpuric, necrotic dermatosis, ecchymosis, blindness, and thrombosis in central nervous system.

A 4-year-old girl was brought to the clinic with a chief complaint of extensive caries. The child was under warfarin medication in order to prevent possible complications during dental treatment. We consulted the pediatric department. Without warfarin intake, serious complications may occur due to thrombosis during dental treatment. Therefore, certain warfarin dosage (INR 3~5) and fresh frozen plasma as a backup for excessive hemorrhage were recommended. This child was a severely disabled child with the loss of vision, and it was difficult to manage her behavior effectively. Thus, dental treatment was carried out under general anesthesia, where bleeding control would be also easier to achieve. This report presents the case of a 4-year-old girl with protein C deficiency, who has received dental treatment for extensive caries under general anesthesia.

Key words : Protein C deficiency, INR, General anesthesia, Anti-coagulant