선천성 응고인자 VII 결핍 환자에서 발생한 위선종에 시행된 내시경점막하박리술 1예

김성훈, 최상현, 이정욱, 신원재, 방창석, 백광호

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 내과학교실

A Case of Successful Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Adenoma in a Patient with Congenital Factor VII Deficiency

Seong Hoon Kim, Sang Hyeon Choi, Jeong Wook Lee, Won Jae Shin, Chang Seok Bang, Gwang Ho Baik

Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Congenital factor VII deficiency is a rare hemorrhagic disorder, and invasive procedures are likely to cause excessive bleeding in these patients. Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been accepted as a curative treatment modality for gastric adenoma, early gastric cancer (EGC) and any other mucosal and submucosal tumors. The most important complications of ESD are bleeding and perforation. The use of antiplatelet agents or coagulopathies are risk factors for these complications. There are only few reports of successful ESD with coagulation disorders. We report a case of a 70-year-old female patient who was diagnosed with a gastric adenoma and factor VII deficiency. The patient was successfully treated with ESD. Before ESD, recombinant Coagulation factor VIIa was injected, and the procedure was performed successfully without any complications. In conclusion, ESD can be performed successfully in patients with factor VII deficiency, when recombinant human factor VIIa is administered properly. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2015;15:49-52)

Key Words: Factor VII deficiency; Endoscopy; Stomach neoplasms

서론

선천성 응고인자 VII 결핍은 매우 드문 출혈성 장애로 비출혈이나 잇몸 출혈, 월경 과다와 같은 점막의 출혈부터 증상이 없는 경우까지 다양한 임상양상을 보인다.^{1,2} 또한 이러한 환자에게 침습적 시술을 하였을 때 다량의 출혈을 일으킬 수 있다.³

점막하박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 점막층과 점막하층의 중양을 한번에 제거할 수 있는 내시경적 치료법으로 선종과 같은 양성 종양부터 조기위암 및 최근에는 점막하 종양에서도 중요한 치료법 자리매김하고 있다.⁴⁻⁶ 그러나 출혈이나 천공 같은 합병증이 발생할 수 있고 특히 출혈성 장애가 있는 환자에게는 예방적 조치를 취해야 하거나 주의 깊은 시술이 요구되고 있다. 저자들은 응고인자 VII 결핍이 있는 위선종이 있는 환자에서 심각한 합병증 없이 성공적으로 ESD를 시행한 바 있어 보고하는 바이다.

증례

70세 여자 환자가 개인 의원에서 정기검진으로 상부위장관 내시경을 시행 받은 후 위선종을 진단받고 위선종의 제거를 위해 전원되었다. 개인 의원에서 시행한 내시경 사진과 진료의뢰서에는 크기는 정확히 기술되어있지 않았으나 육안상 2.5 cm 크기의 용기형 병변으로 조직검사 결과는 저도 이형성 관상 선종이었다. 입원 후 문진에서는 환자의 병력이나 가족력에서 출혈 소인은 없었다. 저도 이형성 선종이었으나 크기가 0.5 cm 이상이므로 저자들은 위선종의 완전제거를 계획하였다. 입원 당일 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 234,000/mm³으로 이상소견은 없었으며 간기능 검사에서도 특이소견은 없었다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time 45.1 초, INR은 4.08을 보였다. 환자는 응고장애에 대한 검사를 시행하였다. 다른 응고인자들은 정상 값을 보였으나 응고인자 VII은 5%로 감소되어 있었다. 환자는 응고인자 VII 결핍으로 진단 받았고 ESD 시행 전 2,000 µg의 재조합 응고인자 VIIa를 투여 받았으며 시술은 합병증 없이 성공적으로 시행되었다. 소요 시간은 20분이었으며 전정부의 소만부에 있는 병변을 hook

Received: September 12, 2014 Accepted: December 9, 2014

Corresponding author: Gwang Ho Baik

Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77, Sakju-ro, Chuncheon 200-704, Korea
Tel: +82-33-240-5810, Fax: +82-33-241-8064, E-mail: baikgh@hallym.or.kr

Copyright © 2015 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Fig. 1. Endoscopic findings. (A) Elevated lesion located at less curvature of antrum (indigocarmine sprayed). (B) Post-endoscopic submucosal dissection (ESD) endoscopic finding. Active ulcer by ESD, 3×4 cm sized.

Fig. 2. Endoscopic finding at followed esophagogastroduodenoscopy. Healing ulcer without bleeding at the site of endoscopic submucosal dissection.

knife (KD-620LR; Olympus Company, Tokyo, Japan)를 이용하여 성공적으로 완전 절제 시술하였다(Fig. 1). ESD 이후 4 시간, 8시간 이후 재조합 응고인자 VIIa를 다시 투여하였고, ESD 시행 후 다음날 시행한 혈액응고검사에서 prothrombin time은 52.9초, INR값은 4.69를 보였다. 환자는 시술 다음날 추적 내시경 검사를 받았으며 전정부의 소만부에서 출혈이 없는 위궤양이 관찰되었으며 이후 10주 뒤 시행한 추적 내시경 검사에서 위궤양은 회복되어 반흔으로 관찰되었다(Fig. 2). 절제된 조직에서는 저도 이형성 소견과 함께 장피화생이 동반된 소견을 보였으며 절제 변연은 깨끗하였다. 절제된 검체의 크기는 가로 2.6 cm, 세로 2.5 cm였으며 병리검사 결과 저도 이형

Fig. 3. Microscopic finding shows low grade hyperplasia with hyperchromatic, elongated, stratified cells (H&E, ×200).

성 병변의 크기는 0.2×0.3 cm로 확인되었다(Fig. 3). 육안상 융기되어 보이는 선종의 크기에 비해 병변의 크기가 작은 이유는 gastritis cystica 때문으로 생각되었다.

고 찰

ESD의 중요한 합병증으로는 출혈과 천공이 있다. Mariani 등⁷의 보고에 의하면 1,192건의 위의 종양에 대하여 시행된 ESD에 관한 연구에서 1,166건의 궤양, 62건의 출혈이 발생하였고 그 중 30건은 초기에 발생한 출혈, 32건은 지연된 출혈을 보였다. 특히 검체 크기가 4 cm를 초과할 때 출혈의 위험이 증가하였고, 항응고제를 투여 중인 환자에서 지연된 출혈의 위

험이 높은 것으로 나타났다. 또한 만성콩팥병이나 간경변 등 응고장애를 일으킬 수 있는 기저질환을 가지고 있는 경우 ESD 후 출혈의 빈도가 그렇지 않은 경우보다 높았으며 사망률 또한 높았다. Numata 등⁸의 보고에 따르면 혈액 투석을 받고 있는 만성콩팥병 환자에게 시행된 15건의 ESD 시술 뒤 33%에서 출혈이 발생하여 혈액 투석을 받지 않은 환자의 경우 64명 중 9명에게 출혈이 발생한 것에 비하여 높은 출혈 빈도를 보였다. 간경변 환자에게 시행한 ESD의 경우에도 INR값이 1.3보다 크거나 혈소판이 $105,000/\text{mm}^3$ 미만일 경우 시술 뒤 출혈의 위험도가 그렇지 않은 경우보다 증가한다는 보고가 있었다.⁹ 따라서 ESD 시술 전에 만성콩팥병, 간경변, 항응고제 투약 병력과 같은 출혈의 고위험군을 발굴하고 이에 적절한 조치를 취한 후 ESD 시술 여부를 결정하는 것이 매우 중요하다. 또한 시술 전에 적절한 출혈의 위험성 여부를 알아보는 prothrombin time/activated partial thromboplastin time과 같은 혈액검사를 통하여 혈액응고 장애 유무를 확인하도록 권고하고 있다. 천공의 경우 조기위암의 경우는 4.9%에서 발생한다고 알려져 있으며, 점막하 종양의 경우 고유근층을 박리해야 하므로 천공의 위험성이 조기위암보다 더 높아 시술 전 내시경 초음파로 정상 고유근층의 두께를 반드시 확인해야 한다.¹⁰

고도 이형성 선종에 대한 치료가 외과적 절제술 또는 내시경 절제술로 치료하는 것이 원칙인 것에 비하여 저도 이형성 선종의 치료는 아직 확립되지 않은 상태이나 내시경점막절제술이나 내시경점막하박리술이 비교적 안전한 시술로 널리 시행되고 있으며 수차례 추적 내시경을 시행하는 것보다는 내시경점막절제술이나 내시경점막하박리술을 시행하는 것이 환자에게 덜 번거로우며 저도 이형성 또한 조기 위암으로 진행되는 과정으로서 고도 이형성과 같은 전암성 병변으로 보고 내시경절제술을 적극적으로 시행해야 한다는 보고도 있다.¹¹ 특히 1 cm 이상의 저도 이형성 선종의 경우 고도 이형성 선종 또는 조기 위암으로 진행되는 빈도가 증가한다는 보고가 있다.¹² 본 증례의 경우 내시경을 시행하면서 육안으로 확인한 용기된 병변의 크기가 대략 2 cm 가량으로 비교적 크기가 컸으므로 적극적으로 절제술을 시행하였다.

응고인자 VII 결핍은 50만 명 중 1명꼴로 나타난다.¹³ 가장 흔한 임상양상은 점막으로 덮여있는 위장관, 관절, 근육에 대한 침습적 시술 후에 보이는 다량의 출혈이다. 응고인자 VII 결핍은 혈중 응고인자의 농도와 상관없이 매우 다양한 임상양상으로 나타나는데 응고인자 VII의 농도가 너무 낮아 측정이 되지 않는 환자라도 아무런 증상이 없는 경우도 있다.^{1,14}

83명의 응고인자 VII 결핍환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 157건의 수술 또는 시술이 응고인자 VII의 보충 없이 시행되었고 이중 24건(15.3%)에서 출혈이 발생하였다.¹⁵ 응고인

자 VII 농도가 10% 미만이거나 10%에서 30%의 혈중 농도를 가지고 있으며 이전에 출혈을 보인 병력이 있는 환자의 경우 수술 또는 시술 전 응고인자 VII의 보충이 필요하다고 알려져 있다. 반면에 이전에 출혈의 병력이 없던 환자는 10% 이상의 응고인자 VII의 혈중농도를 보일 경우 수술 전 응고인자 VII의 보충을 할 필요가 없다.² 또한 출혈의 병력이 있었던 75명의 응고인자 VII 결핍 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서는 0~20%의 응고인자 VII의 혈중농도를 보인 환자를 대상으로 평균 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 재조합혈성응고인자 VII이 투여되었고 통증과 출혈이 성공적으로 조절되었다.¹⁶

응고인자 VII의 반감기는 4시간에서 6시간 가량으로 매우 짧아 이의 보충을 위하여 신선냉동혈장을 사용할 경우 환자에게 대량의 신선냉동혈장이 투여되어 폐부종 등을 유발할 가능성이 있다. 국내에서 재조합혈성응고인자 VII을 응고인자 VII 결핍에서 사용할 수 있으므로 신선냉동혈장을 사용할 때 생기는 폐부종과 같은 문제를 피할 수 있다.

본 증례는 ESD 시술 전에 응고인자 VII 결핍을 진단받았고, 응고인자 VII의 혈중농도는 5% 가량으로 10% 미만이었다. 따라서 환자는 ESD 시작부터 시술이 끝난 후 8시간 뒤까지 4시간마다 재조합혈성응고인자 VIIa를 투여받았고 시술 후 심각한 출혈은 보이지 않았다. 본 증례는 위선종이 있는 응고인자 VII 결핍 환자에서 재조합응고인자 VIIa를 투여하며 성공적으로 ESD를 시술한 증례로 국내에는 아직 보고가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Barnett JM, Demel KC, Mega AE, Butera JN, Sweeney JD. Lack of bleeding in patients with severe factor VII deficiency. *Am J Hematol* 2005;78:134-137.
2. Benlakhal F, Mura T, Schved JF, Giansily-Blaizot M; French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J Thromb Haemost* 2011;9:1149-1156.
3. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* 1951;30:596-608.
4. Farah RA, Hamod D, Melick N, Giansily-Blaizot M, Sallah S. Successful prophylaxis against intracranial hemorrhage using weekly administration of activated recombinant factor VII in a newborn with severe factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* 2007;5:433-434.
5. Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adréani C, et al; Study group of FVII deficiency. Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can bio-

- logical tests predict the bleeding risk? *Haematologica* 2004; 89:704-709.
6. Koh R, Hirasawa K, Yahara S, et al. Antithrombotic drugs are risk factors for delayed postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2013;78:476-483.
7. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al; International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-487.
8. Numata N, Oka S, Tanaka S, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1632-1637.
9. Repici A, Pagano N, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21:303-307.
10. Cho YY. Endoscopic treatment of submucosal tumor from upper gastrointestinal tract. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:90-102.
11. Cho JH, Chang YW, Hwangbo Y, et al. Clinical parameters including serum pepsinogen level and management strategy in patients with gastric low-grade dysplasia. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:52-58.
12. Kim SY, Sung JK, Moon HS, et al. Is endoscopic mucosal resection a sufficient treatment for low-grade gastric epithelial dysplasia? *Gut Liver* 2012;6:446-451.
13. Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Chin J Dig Dis* 2005;6:119-121.
14. Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience. *Surg Endosc* 2010;24:2842-2849.
15. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308-321.
16. Mariani G, Napolitano M, Dolce A, et al; Seven Treatment Evaluation Registry; International Factor VII Deficiency Study Group. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thromb Haemost* 2013; 109:238-247.