

승모판치환 환자의 항응혈제 치료

김 중 환* · 김 영 태*

=Abstract=

Anticoagulation Management after Mitral Valve Replacement with the St. Jude Medical Prosthesis

Chong Whan Kim, M.D. *, and Young Tae Kim, M.D. *

Background: Primary goal of anticoagulation treatment in patients with mechanical heart valve is the effective prevention of thromboembolism and safe avoidance of bleeding as well. **Material and Method:** Two-hundred and nine patients with the St. Jude Medical prosthesis operated on between 1984 and 1995, for mitral(MVR 122), aortic(AVR 39) and double mitral and aortic valve replacement(DVR 48) respectively, were studied on the practically achieved levels of anticoagulation and the clinical outcomes. Patients were on Coumadin and followed up by monthly visit to outpatient clinic for examination and prothrombin time measurement to adjust the International Normalized Ratios(INRs) within the low-intensity target range between 1.5 and 2.5. **Result:** A total anticoagulation follow-up period was 1082.0 patient-years(mean 62.1 months) and INRs of 10,205 measurements were available for evaluation. The accomplished INRs among the replacement groups were not significantly different and only 65% of INRs were within the target range. And, in individual patients, only 37% of patients had INRs included within the target range in more than 70% of tests during follow-up period. The levels of INRs in patients with atrial fibrillation, which was found in 57% of patients, were definitely higher than the ones measured in patients with regular rhythm($p < 0.001$). Thromboembolisms were experienced by 15 patients with the incidence of 1.265%/patient-year(MVR 1.412%, AVR 0.462% and DVR 1.531%/patient-year) and major bleeding by 4 patients with the incidence of 0.337%/patient-year(MVR 0.424%, AVR none and DVR 0.383%/patient-year). Frequent as well as prolonged missing of prothrombin time tests was the main risk factor strongly associated with the thromboembolic complications(odds ratio 1.99). The proportion of INRs within target range of less than 60% in individual patient was the highly significant risk factor of both thromboembolic and overall embolic and bleeding complications($p < 0.004$ and $p < 0.002$ respectively). **Conclusion:** In conclusion, the low-intensity therapeutic target range of INRs was adequate in patients with AVR and in sinus rhythm. However, the patients with replacement of the mitral valve were more likely to require higher target range of INRs, especially in the presence of atrial fibrillation, to achieve the practical levels of anticoagulation enough to prevent thromboembolic complications effectively. For the higher therapeutic target range of INRs between 2.0~3.0, further

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

† 본 논문은 1996년도 서울대학교병원 지정진료 연구비의 일부 보조에 의하여 작성됨.

논문접수일 : 98년 4월 29일 심사통과일 : 98년 6월 17일

책임저자 : 김중환, (422-232) 경기도 부천시 소사구 소사본2동 91-121, 부천세종병원 세종의학연구소. (Tel.) 032-340-1207, (Fax) 032-349-3002

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

accumulation of clinical evidences are required. It is highly desirable to improve the patients' compliance under continuous instructions in visiting outpatient clinic and in taking daily Coumadin without omission and to keep INRs consistently within optimal range with tight control for minimization of chances and of periods of exposure to the risk of complications. And, particularly, patients with high risk of complications and with wide fluctuation of INRs should be better managed with frequent monitoring anticoagulation levels.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:1172-82)

Key word : 1. Anticoagulation
2. Heart valve replacement
3. Heart valve prosthesis

서 론

기계적 보철판막으로 심장판막을 치환수술한 환자는 혈전형성과 전색을 예방할 목적으로 평생 항응혈제 치료가 필요하며 이로 인한 출혈의 위험성도 가중된다. 이러한 상반되는 혈전전색합병증과 항응혈제관련 출혈합병증을 동시에 최소화할 수 있는 항응혈제 강도의 효과적이고도 안전한 치료적 범위를 찾으려는 연구는 아직도 국제적 합의가 이루어지지 않은 상태에 있다. 한편 항응혈제의 감시인 프로트롬빈시간 측정에 국제정상화비(International Normalized Ratio : INR)가 도입되어 국제적 표준화가 이루어져¹⁾ 항응혈제 치료의 임상성적의 상호 비교가 가능하게 되었으나 적절한 항응혈제의 치료적 목표범위의 분명한 설정은 없다.

경구용 항응혈제는 약리학적 제한점이 있고 대체판막의 종류에 따라서도 혈전형성성에 미치는 영향이 다를 뿐 아니라 승모판치환 환자에서는 심장의 해부학적 및 생리학적 이상으로 인한 환자관련요소가 가중되며^{2,3)} 항응혈제 관리에 대한 환자의 순응도까지 다양한 조건이 복합적으로 작용하므로 효과적이고도 안전한 항응혈제 치료는 임상적으로 성취하기가 곤란하다.

서울대학교병원에서는 1980년대 중반부터 프로트롬빈시간 측정의 결과를 프로트롬빈 활성도와 함께 INR값으로 보고하여 왔으며 쉐트쥬드판막으로 판막을 치환한 환자 중 항응혈제의 강도를 비교적 낮은 치료적 목표범위에서 관리하였던 환자의 장기추적성적의 일부의 경험은 이미 보고한 바 있다⁴⁾. 본 연구에서는 낮은 INR의 치료적 목표범위의 타당성 여부를 평가하고자 하였으며 적절한 항응혈제 치료에 관련되는 요소를 분석함으로써 항응혈제 관리에 개선을 위한 요소를 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

1984년부터 1995년말까지 쉐트쥬드판막으로 심장판막을 치환한 502례중 쿠마딘으로 항응혈제 치료를 시행하되 항응혈제의 강도를 미리 INR값 1.5~2.5를 치료적 목표범위로 하고 이 범위 내에 유지하고자 주기적 외래방문을 통하여 한 외과외과가 10년간 관리한 209례의 환자를 대상으로 실제적으로 수행된 INR값을 임상적 추적결과와 관련하여 분석하였다. 술후 추적기간은 1995년말을 기준으로 하였으며 첫 외래방문부터 1996년 8월말까지의 최종 검사까지의 기간을 항응혈제추적기간으로 하였다.

술후 환자는 쿠마딘으로 INR값이 치료적 목표범위에 안정된 후 퇴원하였으며 원칙적으로 월 1회의 주기적 외래방문과 프로트롬빈시간 측정으로 INR값을 치료적 목표범위에 유지하려 노력하였다. INR값을 기준으로 쿠마딘 투여량을 조정하였으며 항응혈제 관리의 중요성을 강조하면서 지속적으로 환자를 지도하였다. 프로트롬빈시간 측정의 결과가 INR값과 함께 %프로트롬빈 활성도로도 보고된 측정치만을 참고로 하였으며 매회의 INR값을 임상적 결과와 관련하여 기록 수집하여 분석의 자료로 하였다.

관찰 결과의 통계학적 처리에는 SAS 6.12를 사용하였으며 t-검정 또는 x-자승법에 의한 통계학적 유의성 판정은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

총 209례의 환자는 각각 승모판 단일치환 122례, 대동맥판 단일치환 39례와 승모판과 대동맥판의 중복판막치환 48례였고, 수술당시의 환자연령은 평균치상 치환판막군에 따르는

Table 1. Patients.

Valve replacement	Mitral	Aortic	Double	Total
<i>Number of patients:</i>	122	39	48	209
Regular sinus rhythm(%)	42(34.4)	37(94.9)	11(22.9)	90(43.1)
Atrial fibrillation(%)	80(65.6)	2(5.1)	37(77.1)	119(56.9)
<i>Follow-up: patients-year:</i>				
Postoperative	708.0	216.3	261.3	1185.6
Anticoagulation	659.0	190.3	232.7	1082.0

Table 2. Prothrombin time measurement: International Normalized Ratio(INR).

Valve replacement	Mitral	Aortic	Double	Total
<i>Number of test:</i>				
Total	6126	1785	2294	10205
Mean \pm SD	50.2 \pm 24.4	45.8 \pm 26.4	47.8 \pm 25.3	48.8 \pm 25.1
<i>International Normalized Ratio(INR):</i>				
Mean \pm SD	2.034 \pm 0.660	2.010 \pm 0.600	2.072 \pm 0.738	2.039 \pm 0.669
Number within target range(1.5<INR<2.5)(%)	3994(65.2)	1177(65.9)	1519(66.2)	6690(65.6)
Number outside target range(1.5>INR>2.5)(%)	2132(34.8)	608(34.1)	775(33.8)	3515(34.4)

유의한 차이가 없었다. 수술후추적기간은 총 1185.6환자년(14,227환자월, 평균 68.1개월)이고 항응혈제추적기간은 총 1082.0환자년(12,984환자월, 평균 62.1개월)으로 수술후추적기간의 91.3%를 점하였다. 수술후추적기간 및 항응혈제추적기간에 치환판막군간 유의한 차이는 없었다(Table 1). 환자의 심장운동은 승모판치환군과 중복판막치환군에서 심방세동의 비율이 높아 각각 65.6%와 77.1%로 대동맥판치환군에서의 5.1%에 대조적이었다.

추적기간중 수집된 프로트롬빈시간 검사 수는 총 10,205(48.8 \pm 25.1)회였으며 군별 평균 측정수상 유의한 차이는 없었다. 월 1회의 주기적 외래방문과 검사를 원칙으로 계속 지도하였으나 실제로는 내원하지 않거나 못할 때가 있어 평균 1.27개월에 1회의 검사를 할 수 있었을 뿐이다. 총 프로트롬빈시간 측정 중 65.6%(6,690회)에서의 INR값만이 치료적 목표범위(1.5<INR<2.5)에 있었으며 나머지 34.4%(3,515회)에서의 INR값은 1.5보다 낮아 부족한 수준이거나 2.5보다 높아 과도한 강도의 수준이었다. 이러한 경향은 치환판막의 위치에 따라서도 같았으며 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 그러나 치환판막군별로 본 INR값은 중복판막치환군에서 2.072 \pm 0.738로 승모판치환군과 대동맥판치환군에 비하여 유의하게 높았다($p < 0.05$, $p < 0.005$). 승모판치환군과 대동맥판치환군간에서 유의한 차이를 보지는 못하였다.

승모판을 치환한 두 군에서 심방세동의 빈도가 높았으며 INR값을 심장운동에 따라 관찰하였다. 정상동률인 환자에

비하여 심방세동이 있는 환자에서의 INR값은 현저하게 높은 수준을 보였다($p < 0.001$)(Table 3). 그러나 심방 내 혈전이 있던 전색증의 과거력을 갖는 환자에서는 수행된 INR값 상 유의한 차이를 보지 못하였다.

환자별로 본 평균 INR값은 치환판막군에 따라 관찰한 INR값과 극히 유사한 경향을 보여 승모판을 치환하였던 환자에서 대동맥판치환군에 비하여 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 각 환자에서의 INR값이 치료적 목표범위에 포함된 비율은 치환판막군간에 유의한 차이는 없이 분포하였다. 프로트롬빈시간 측정검사의 70%이상에서의 INR값이 치료적 목표범위에 있던 환자는 36.9%(77례)에 불과하였다. 더욱이 치료적 목표범위를 벗어난 INR값이 검사수의 10%이상에서 부족하였거나 과도한 강도를 보인 환자는 각각 68.4%(143례)와 69.9%(146례)로 많았다. 특히 환자의 44.0%(92례)에서는 INR값의 변동폭이 커서 각각 검사의 10%이상에서 부적절한 수준과 과도한 수준을 함께 보였다(Table 4).

항응혈제 관리에 대한 환자의 순응도는 일차적으로 내원하는 빈도로 추측할 수 있다(Table 5). 환자의 21.1%(44례)에서는 만족스럽지 못한 추적의 고려사항이 1개항이상에서 지적되었다(Table 6). 장기간 내원하지 않은 환자의 수가 가장 많아 항응혈제 치료에서 실제적인 환자관리상 중요한 고려사항이었다. 항응혈제추적기간이 짧고 검사횟수가 적은 사실도 자주 또는 장기간 내원하지 않은 환자에 연관되는 고려사항이었다. 치환판막군중 고려사항이 지적된 환자가 중

Table 3. International Normalized Ratio(INR) of 10,205 tests.

	Number of test	% prothrombin activity		INR	
		Mean ± SD	p value	Mean ± SD	p value
Cardiac rhythm:					
Regular sinus rhythm	4588	42.80 ± 14.71	<0.001	1.987 ± 0.618	<0.001
Atrial fibrillation	5617	40.26 ± 13.89		2.081 ± 0.704	
Thrombi in left atrium:					
None	8178	41.57 ± 14.22	<0.05	2.032 ± 0.674	n.s.
Present	2027	40.73 ± 14.68		2.064 ± 0.646	
History of embolism:					
No	8144	41.59 ± 14.23	<0.05	2.032 ± 0.676	n.s.
Yes	2042	40.70 ± 14.65		2.063 ± 0.644	
Obliteration of left atrial appendage:					
No	7365	41.66 ± 14.47	<0.01	2.031 ± 0.664	n.s.
Yes	2840	40.73 ± 13.89		2.057 ± 0.681	

n.s. : not significant

Table 4. International Normalized Ratio(INR) in 209 patients.

Valve replacement	Mitral	Aortic	Double	Total
Number of patients:	122	39	48	209
International Normalized Ratio(INR): mean ± SD	2.030 ± 0.219	1.993 ± 0.261	2.054 ± 0.264	
Patients within target range(1.5<INR<2.5): Number(%)				
In more than 90% of tests	2(1.7)	2(5.1)	1(2.1)	5(2.4)
In 70%-90% of tests and	42(34.3)	13(33.3)	17(35.4)	72(34.5)
INR>2.5 in more than 10%	14	3	5	22
INR<1.5 in more than 10%	12	5	3	20
Both INR<1.5 and INR>2.5 in more than 10%	12	5	6	23
Both INR<1.5 and INR>2.5 in less than 10%	4		3	7
In 50%-70%of tests and	66(54.1)	20(51.3)	25(52.1)	111(53.1)
INR>2.5 in more than 10%	17	3	9	29
INR<1.5 in more than 10%	13	7	6	26
Both INR<1.5 and INR>2.5 in more than 10%	36	10	10	56
In less than 50% of tests and	12(9.8)	4(10.3)	5(10.4)	21(10.0)
INR>2.5 in more than 10%		2	1	3
INR<1.5 in more than 10%	3		2	5
Both INR<1.5 and INR>2.5 in more than 10%	9	2	2	13

복판막치환군에서 비교적 적으나 타군과 유의한 차이는 없는 빈도였다.

일반적으로 항응혈제 관리의 평가에서는 혈전전색 또는 출혈의 합병증발생을 중점으로 한다. 술후 추적기간 중 15례가 혈전전색을 경험하여 1.265%/환자년의 전색률을 그리고 출혈합병증은 4례로 0.337%/환자년의 출혈률을 보였다 (Table 7). 승모판을 치환한 환자군에서 대동맥판치환군에

비하여 전색발생빈도가 컸으나 통계학적 유의성이 있는 수준은 아니었다.

환자의 항응혈제 관리에 대한 순응도와 합병증발생 간의 관련성을 평가하였다(Table 8). 만족스럽지 못한 고려사항 중 프로트롬빈시간 검사수와 항응혈제추적기간 및 검사에의 참여율이 혈전전색합병증에 관련되는 요소였으나 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 검사에서 자주 그리고 장기간 탈락한

Table 5. Criteria of unsatisfactory anticoagulation follow-up.

- Short postoperative follow-up: shorter than 12 months
- Short anticoagulation follow-up: shorter than 12 months
- Relatively short anticoagulation follow-up: ratio of anticoagulation to postoperative follow-ups of less than 0.5
- Small number of prothrombin time tests: less than 10 times
- Relatively small number of prothrombin time tests: ratio of number of tests to the number of anticoagulation follow-up months of less than 0.5
- Frequent missing of prothrombin time tests: cumulative number of missed test for longer than 2 months of more than 10 times during follow-up period, and/or ratio of cumulative number of missed test to the number of anticoagulation follow-up months of more than 0.2
- Prolonged missing of prothrombin time tests: cumulative number of months of missed test for longer than 2-month period of longer than 10 months during follow-up period, and/or ratio of cumulative months of missed test to the number of anticoagulation follow-up months of more than 0.2

Table 6. Patients with criteria of unsatisfactory anticoagulation follow-up.

Valve replacement	Mitral	Aortic	Double	Total
Number of patients:	122	39	48	209
Patients with criteria: Number(%)	26(21.3)	12(30.8)	6(12.1)	44(21.1)
Prolonged missing of test	16	4	1	21
Short anticoagulation follow-up	6	7	5	18
Small number of test	9	5	4	18
Relatively short anticoagulation follow-up	6	6	5	17
Relatively small number of test	5			5
Short postoperative follow-up	2	3		5
Frequent missing of test	2		1	3

환자에서는 그렇지 않았던 환자에서보다 전색률이 높았으며 다만 통계학적 유의성 판정의 기준을 $p < 0.2$ 까지 높였을 때에 보다 분명하였다. 한편 출혈합병증은 만족스럽지 못한 항응혈제추적상 고려사항과의 관련성이 검사에의 탈락에서 지적되지 않았다. 항응혈제추적에의 환자의 만족스럽지 못한 고려사항이 1개 이상 있던 환자에서의 혈전전색합병증 발생률은 11.4%(5례)로 고려사항이 지적되지 않았던 환자에서의 6.8%에 비하여 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다(Table 9).

그러나 프로트롬빈시간 검사의 결과는 혈전전색 발생에

Table 7. Thromboembolic and bleeding complications.

Valve replacement	Mitral	Aortic	Double	Total
Number of patients:	122	39	48	209
Thromboembolism:				
Number of patients(%)	10(8.2)	1(2.6)	4(8.3)	15(7.2)
Percent per patient-year	1.412	0.462	1.531	1.265
Location				
Cerebral	7	1	2	10
Transient ischemic attack	2		2	4
Peripheral	1			1
Cardiac rhythm at event				
Regular sinus rhythm	3	1	1	5
Atrial fibrillation	7		3	10
Bleeding:				
Number of patients(%)	3(2.5)		1(2.1)	4(1.9)
Percent per patient-year	0.424		0.383	0.337
Location				
Hemorrhagic gastritis	2			2
Intracranial	1			1
Duodenal ulcer			1	1

직접적으로 관련되는 위험요소여서 추적기간 중 시행한 검사의 60%이상에서의 INR값이 치료적 목표범위에 있던 환자에서의 전색률이 4.0%였음에 비하여 목표범위에 포함되는 INR값이 검사의 60%에 미달하는 환자에서는 월등하게 높아 15.5%였다($p < 0.004$)(Table 9).

한편 출혈합병증은 전색 합병증의 이러한 경향과는 달리 환자의 순응도나 INR값의 변동에 직접적으로 관련되는 효과를 관찰할 수는 없었다.

고 찰

본 연구에서 미리 설정한 항응혈제의 치료적 목표범위인 INR 1.5~2.5는 당시까지의 경험에서 출혈이 급증하는 수준을 상한으로 하여 가능한 좁은 범위에서 항응혈제 투여량을 조절코자 설정하였으며^{4,5)}, 술후 추적이 연장되면서의 임상경험에서도 변동없이 적용할 수 있었다⁶⁻⁸⁾. 그러나 이 목표범위가 적용 당시에는 일반적으로 권장되는 수준보다는 상당히 낮은 범위였다. 따라서 환자에 대하여 항응혈제 관리의 필요성과 중요성을 강조하여 지속적으로 지도하게 되는 주요 이유가 되었다. 그럼에도 불구하고 주기적 내원이 지나치게 연장되고 탈락하는 빈도가 잦은 결과가 항응혈제 관리상의 실제적 난점이었으며 환자의 순응도로 평가한 만족스럽

Table 8. Univariate analysis of anticoagulation follow-up and status.

	Number of patients	Thromboembolism			Bleeding			Total		
		%	OR(95% c.i.)	p value	%	OR(95% c.i.)	p value	%	OR(95% c.i.)	p value
<i>More than one criteria of unsatisfactory anticoagulation follow-up</i>										
Yes	44	11.4	1.99(0.65~6.04)	0.226	2.3	1.26(0.13-12.43)	0.845	13.6	1.85(0.67~5.11)	0.238
No	165	6.1			1.8			7.9		
<i>International Normalized Ratio(INR) within target range(1.5<INR<2.5) in</i>										
<60%	58	15.5	4.44(1.61~12.20)	<0.004	3.4	2.66(0.39-18.08)	0.316	19.0	4.18(1.68~10.43)	<0.002
>60%	151	4.0			1.3			5.3		

OR(95% c.i.) : Odds ratio(95% confidence interval)

Table 9. Univariate analysis of unsatisfactory anticoagulation follow-up.

	Number of patients	Thromboembolism			Bleeding			Total		
		%	OR(95% c.i.)	p value	%	OR(95% c.i.)	p value	%	OR(95% c.i.)	p value
<i>Short postoperative follow-up</i>										
Yes	5			0.529			0.752			0.474
No	204	7.4			2.0			9.3		
<i>Short anticoagulation follow-up</i>										
Yes	18	5.6	0.74(5.93-0.09)	0.780	5.6	3.69(0.42-32.22)	0.238	11.1	1.28(0.27-6.02)	0.755
No	191	7.3			1.6			8.9		
<i>Relatively short anticoagulation follow-up</i>										
Yes	17	11.8	1.84(0.39-8.71)	0.445	5.6	3.94(0.46-34.03)	0.213	17.6	2.36(0.63-8.76)	0.200
No	192	6.8			1.6			8.3		
<i>Small number of test</i>										
Yes	18	11.1	1.71(0.36-8.12)	0.499	5.6	3.69(0.42-32.22)	0.238	16.7	2.19(0.59-8.13)	0.242
No	191	6.8			1.6			8.4		
<i>Relatively small number of test</i>										
Yes	5									
No	204	7.4			2.0			9.3		
<i>Frequent missing of test</i>										
Yes	3	33.3	6.86(0.81-57.95)	0.077			0.807	33.3	5.22(0.58-47.24)	0.141
No	206	6.8			1.9			8.7		
<i>Prolonged missing of test</i>										
Yes	21	14.3	2.44(0.66-9.11)	0.183			0.500	14.3	1.79(0.48-6.64)	0.383
No	188	6.4			2.1			8.5		

OR(95% c.i.) : Odds ratio(95% confidence interval)

지 못한 항응혈제 추적의 결과로 반영되었다.

기계적 보철판막 뿐 아니라 이중조직판막을 사용한 환자에서의 우리의 경험상 지속된 혈전전색합병증의 발생은 좌심방요소의 항응혈제치료 상 주목할 환자관련요소가 되었으며 본 연구에서 보는 바와 같이 좌심방요소가 있는 환자에서 수행된 INR값이 그렇지 아니하였던 환자에서보다 높은

수준이 되었으며, 특히 심방세동이 있는 환자에서는 치료적 목표범위의 상한에 가까운 INR값을 유지하도록 관리하게 된 계기였다. 승모판을 치환하였던 환자에서의 좌심방요소를 고려한 의도 외에는 항응혈제 관리는 치환판막군간에 실제적인 차이 없이 일률적으로 관리지침에 따랐다.

혈전전색을 예방할 항응혈제의 치료적 범위 내에서는 INR

값의 증가가 혈전전색의 위험성을 감소하지만 상한을 초과하는 강도의 INR값의 수준은 극히 적은 항혈전 효과만이 기대될 뿐 출혈의 위험만 증가한다^{3,9-13}. 그러므로 근래의 혈전형성성이 보다 개선된 기계적 보철판막을 사용한 환자에서는 항응혈제의 강도를 보다 낮게 유지하려는 경향이 있다¹⁴⁻¹⁷. 이러한 경험과 기대에 따라 과도한 출혈의 발생이 없으면서도 혈전전색을 효과적으로 예방할 수준의 안전하고도 적절한 항응혈제 수준의 범위를 찾으려는 시도가 이루어졌지만 아직도 해답은 남겨두고 있다¹⁸⁻²³. 우리의 항응혈제 치료의 경험도 과도한 출혈 때문에 치료적 목표범위의 상한의 INR값을 당시로서는 비교적 낮은 강도의 수준인 2.5로 설정하였으며 하한은 구체적으로 확정하지 않고 실제적으로 성취될 수 있을 것으로 기대되는 가능한 좁은 범위의 한계를 INR 1.5~2.5 또는 INR 2.0±0.5로 하는 치료적 목표범위를 설정하였다^{4,5}.

항응혈제의 치료적 목표범위를 평가할 목적으로 하는 시도에서 다만 목표범위를 달리하는 환자군의 성적을 비교함은 불충분하며^{24,25} 목표로 한 항응혈제 강도의 범위와 함께 실제로 수행된 항응혈 수준을 관찰하여야 항응혈제 강도와 혈전전색 및 출혈합병증 발생빈도간의 직접적 관련성을 평가할 수 있다. 항응혈제 강도를 치료의 초기에 설정한 목표범위 내에 계속 유지하기는 매우 곤란하여 실제로 수행된 검사의 3분의 1이상에서의 INR값은 목표범위를 벗어난다^{6,17,23}. 본 보고에서도 주요 보고에서 보는 빈도에 극히 근접하여 각 환자에서나 치환판막군에서나 검사수의 65%에서의 INR값만이 목표로 하였던 범위 내에 포함되었다(Table 2, 4). 그럼에도 불구하고 수행된 INR값이 평균치에서는 충분히 목표 범위 내에 있어 적절한 항응혈제 관리가 이루어진 듯 반영되었다. 따라서 항응혈제 치료의 성적 보고에는 목표로한 항응혈제 수준과 실제로 수행된 INR값의 평균치를 표시하되 치료적 적절범위를 벗어나 부족하거나 과도한 강도 수준의 INR값을 보인 비율도 기술함이 바람직하다^{26,27}. 또한 이렇게 치료적 목표범위를 벗어나는 실제로 수행된 INR값의 발생빈도가 목표로 한 항응혈제의 강도 수준이나 범위의 폭의 높이나 넓이에는 직접적인 관련이 없이 보고마다 비교적 일정하였음은 주목하여야 하며 치료적 목표범위를 평가하고 조정하는데 고려하여야 할 결과이다.

승모판을 치환한 환자에서의 평균 INR값은 대동맥판 단일 치환군에서보다 높은 수준이었다. 이는 승모판치환군에서 심방세동을 항응혈제 관리상의 중요한 혈전형성의 위험요소로 간주하였던 결과이며 실제로 심방세동의 환자에서 수행된 항응혈 수준은 분명하게 정상동물의 환자에서보다 높았다($p<0.001$). 그러나 항응혈제 관리의 일반적 지침은 치환판막군에 따라 차이를 두지 않았으며 수행된 결과로도 반영되었

다.

항응혈제 치료의 임상적 성과는 일반적으로 혈전전색과 출혈합병증의 발생에서 종결한다. 세인트루드판막으로 판막치환수술을 시행한 연속적 전례의 임상추적중의 우리의 경험에서 혈전전색합병증의 발생률은 주요보고에서의 성적에^{4,20-22} 충분히 필적하였으며 출혈합병증의 발생률은 낮았고 특히 항응혈제의 치료적 목표범위가 이들 보고에서보다(프로트롬빈 활성도 15%~30% 또는 INR 3.0~4.5) 훨씬 낮은 수준이었어도 본 보고에서도 보듯이 이러한 합병증 발생빈도도 역시 낮게 유지되었다.

혈전전색 발생빈도는 효과적 항응혈제 관리를 평가하는 척도가 되며 출혈률은 치료의 안전성을 반영한다. 본 보고에서 보는 낮은 강도의 치료적 목표범위 수준에서의 합병증 발생률은 세인트루드판막의 낮은 혈전형성성에 기인하는 것으로 좌심방요소가 없는 대동맥판치환에서 판막자체의 혈전전색 발생을 예방하기에는 효과적인 수준의 항응혈제 강도였음을 시사한다. 한편 출혈을 경험한 환자가 높은 강도의 치료수준을 목표범위로 한 주요보고에서 보다 적었음은 낮은 수준의 항응혈제 치료의 안전성도 반영한다. 그러나 실제로 수행된 이러한 항응혈제 관리의 결과는 검사의 10%이상에서 INR값이 1.5보다 낮았던 환자가 68.4%(143례)였고 2.5보다 높았던 환자도 69.9%(146례)나 되었으며 이러한 INR값의 넓은 범위로의 변동이 커서 지나치게 낮거나 높은 INR값을 다 같이 검사의 10%이상에서 보인 환자도 44.0%(92례)나 되었다(Table 4). 이러한 결과는 환자의 3분의 2 이상이 추적기간 중 합병증을 보일 위험성에 노출되었음을 의미한다.

경구용 항응혈제 관리의 난점은 환자의 순응도가 좋지 않고 또한 항응혈제의 감시인 프로트롬빈시간 검사가 적절하지 못한다에 있다고 한다^{15,16}. 항응혈제 관리에 대한 환자의 순응도는 일차적으로 주기적 내원에서의 탈락으로 추정할 수 있다(Table 5, 6). 환자가 주기적 외래방문에서 벗어나게 된 동기나 이유는 다양하지만 결과적으로는 적절한 항응혈제 관리를 어렵게 하는 중요한 요소가 된다. 만족스럽지 않은 추적적으로 고려한 사항에 따라 합병증 발생빈도와와의 관련성 검증상 주기적 내원에서의 잦은 탈락과 장기간의 추적탈락기간은 전색발생의 강력한 위험요소였다(대응비: Odds ratio 각각 6.86 및 2.44)(Table 9). 이러한 이유로 감소한 검사수와 짧아진 추적기간도 역시 혈전전색합병증 발생에의 위험요소가 되었다(대응비 각각 1.71 및 1.84). 만족스럽지 않은 평가사항의 유무로 본 환자의 순응도는 혈전전색에 관련되는 위험요소가 된다(대응비 1.99).

항응혈제 치료중의 위험성은 INR값에 관련된다. 항응혈 수준이 잘 조절된 환자 중에서도 INR값의 상승에 따라 출혈 경향이 증가하여 비출혈이나 피하출혈만으로 표출되기 쉽다.

그러나 중대한 출혈의 범주에 포함되는 정도의 출혈은 치료적 범위를 크게 벗어나는 INR값을 보이거나 출혈의 소인을 동반하는 환자에서 빈번하다²⁸⁻³⁰. 그러므로 항응혈제 치료 성적의 평가에서 전색률과 출혈률을 직접적으로 연관하기가 조심스러울 때가 있다.

한편 실제로 성취된 항응혈제 관리의 성과는 합병증의 발생에 분명하게 관련되는 위험요소였다(Table 9). 이러한 결과는 추적기간중의 프로트롬빈시간 검사의 60%이상에서의 INR값이 치료적 목표범위내에 있던 환자에서의 혈전전색 합병증 발생률(4.0%)에 비하여 목표범위 안에 포함되는 INR값을 보인 비율이 60%이하에서 목표범위를 벗어난 INR값을 갖는 검사의 비율이 높았던 환자에서의 현저하게 높은 전색률(14.4%; $p < 0.004$)로 명백하였다. 또한 이는 출혈합병증의 발생에도 밀접하게 연관되는 요소였다(대응비 2.66). 이러한 결과는 성취된 항응혈제 강도의 수준과 함께 치료적 목표범위를 벗어나는 INR값을 보이는 프로트롬빈시간 검사의 비율이 크면 혈전전색 및 출혈 등의 합병증 발생의 위험이 커짐을(대응비 4.18; $p < 0.002$) 의미한다.

셴트슈드판막으로 판막을 치환하고 항응혈제 관리하에 있는 환자에서의 혈전전색과 출혈합병증의 발생은 비교적 소수여서 통계학적으로 항응혈제 성적을 분석 평가하려면 환자 수가 커야하며 대단위의 대규모적 연구가 필요하다^{18,19}. 또한 항응혈제 치료의 성적을 평가하는데 고려하여야 할 중요한 난점은 합병증의 발생이 점진적이지 아니라 돌발적인데 있다. 적절한 항응혈제 관리가 계속되던 환자라도 비교적 짧은 기간의 항응혈제 강도의 변동으로 합병증은 발생되므로 각 환자에서의 합병증 발생의 임상적 평가가 곤란하다. 본 연구에서의 전색합병증을 경험한 15례의 환자의 항응혈제 관리 상태에서 만족스럽지 않은 평가사항은 5례에서 지적되었다. INR값이 적정수준에 있던 비율은 전례에서 50% 이상이었으며 50%에 미달한 환자는 없었다. 그러나 전례에서 적정 치료적 목표범위를 벗어난 비율이 검사수의 10%를 초과하였다. 이러한 결과는 전색의 발생이 이런 치료적 범위를 이탈한 시기에 위험성이 증가됨을 시사하며 9례에서 전색발생 6개월 이내에 부족한 강도의 INR값을 보였던가 주 기적 내원의 탈락기간이 크게 연장되었다.

항응혈제 관리의 중요성은 적어도 혈전형성성이 낮은 개선된 기계적 보철판막을 사용한 환자에서는 비교적 낮은 수준의 강도로도 효과적이고 안전한 치료가 가능하지만 치료적 적정범위를 벗어나는 빈도와 기간을 감소하기는 용이하지 않은데 있다. 본 연구에서는 이러한 목적의 하나로 월 1회의 프로트롬빈시간 검사를 원칙으로 하였으나 검사빈도는 보고기관마다 다르고 환자의 항응혈 상태에 따라서도 상이하게 된다. 안정된 치료적 INR값의 범위를 유지하기 대단히

곤란한 환자와 순응도가 좋은데도 불구하고 항응혈제 수준이 넓은 범위로 변동하는 환자에서는 항응혈제의 감시가 더욱 중요하여 프로트롬빈시간 검사를 자주 시행하게 된다. 이러한 환자에서는 환자 자신이 항응혈제 상태를 감시하는 방법도 고려될 수 있고^{31,32} 최근에는 이러한 기기가 시판되기 시작도 하였다.

본 연구에서 미리 설정하고 지속하여 온 항응혈제의 치료적 목표범위의 타당성을 평가하였으나 아직도 개선해야 할 과제는 허다하다. 실제로 수행된 항응혈제 수준은 목표 범위에서보다 넓은 범위에 분포되었으며 항응혈제 치료의 성적에 관련되었다. 특히 합병증 발생의 양상은 출혈의 빈도는 극히 낮으나 전색의 빈도는 출혈에 비하여 높은 경향을 보여 출혈의 위험은 크게 증가하지 않고도 효과적인 항응혈제 치료가 가능한 치료적 목표범위의 개선이 가능할 수 있을 듯 시사되었다.

실제로 프로트롬빈시간 측정에서 효과적이고도 안전한 INR값을 성취하려면 혈전전색과 출혈을 함께 고려한 항응혈제의 치료적 목표범위를 설정해야한다. 최근의 한 보고는²³ 출혈의 임상적 결과가 혈전전색의 결과에 비하여 보다 중독하다는 이유로 적정한 치료적 목표수준의 상한은 출혈을 피하기 위하여 실제로 성취된 적정 INR값 범위의 낮은 쪽을 택하게 되며, 한편 INR의 치료적 목표수준으로는 실제로 성취된 INR값이 목표수준보다 낮은 경향이 있어 전색의 위험이 급격하게 커짐으로 목표범위의 하한은 실제로 성취된 적정 INR값의 하한보다는 높아야 한다고 논하였다. 그러나 이 보고에서의 대상은 혈전 형성성이 상이한 판막을 사용한 환자였고 주로 단엽 사판형 판막이어서 치료적 목표범위를 INR값 3.0-4.0으로 할 것을 주장한 결과와 본 보고에서의 우리의 치료적 목표범위의 직접적 비교는 곤란하다. 다만 우리의 본 보고의 평가 분석을 참고하면 INR값의 치료적 목표범위를 미리 설정하여 시행하여 온 1.5~2.5보다는 강한 쪽으로 높일 수 있는 여유가 있으며 유사한 이유로 새로 시도하여 볼 수 있는 치료적 목표범위는 역시 가능한 좁게 유지하면서 INR값으로 2.0-3.0 또는 INR 2.5 ± 0.5 에서 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 결과는 셴트슈드판막을 사용한 환자에서는 INR 1.5-2.5의 비교적 낮은 치료적 목표범위 내에서 관리하였을 때 대동맥판 치환수술 후에는 합병증의 발생률이 극히 낮았으나 승모판을 치환한 환자에서는 보다 높은 혈전전색합병증 발생빈도를 보였다. 치료적 목표범위를 벗어나는 INR값을 보이는 비율이 큰 환자에서는 합병증 특히 혈전전색합병증의 위험이 분명하게 높았다. 이러한 결과는 합병증 발생의 위험을 보다 감소하려면 항응혈제의 강도가 치료적 목표범위를 이탈하는 기회와 기간을 최소화하는 노력이 필요하

고 특히 전색합병증 발생의 위험성은 실제로 수행되기 곤란한 치료적 목표범위의 일탈률을 고려하여 목표하는 INR값의 범위를 상향 조정해야함을 시사하며 INR값의 범위를 1.5~2.5에서 2.0~3.0으로 설정할 여유도 있다.

항응혈제 치료에의 환자의 이해와 순응은 성공적 관리를 성취하는데 중요하다. 환자의 만족스럽지 않은 순응도는 주로 주기적 내원에서의 빈번한 탈락과 장기간의 탈락으로 반영되었다. 환자의 지속적 지도에서 실제적으로 가장 빈번하게 보는 난점은 환자의 순응도가 좋음에도 불구하고 기간 중 항응혈제의 복용을 결하여 INR값이 기대한 수준보다 낮을 때가 지적된다. 환자의 항응혈제 관리에 대한 필요성과 중요성의 인식은 주기적 내원에서의 순응도를 높일 것으로 기대되며 이 목적으로 환자를 계속 지도함으로써 보다 만족스러운 순응이 수행되리라 볼 수 있다. 환자에 따라 달라지는 위험요소의 평가는 중요한 항응혈제 관리상의 고려사항으로 합병증발생의 위험성이 높은 환자에서는 보다 빈번한 프로트롬빈시간 검사가 적정 수준의 INR값을 유지하는데 필수적이다.

결론

기계적 보철판막으로 심장판막을 치환한 환자에서는 혈전 전색을 효과적으로 예방하는 동시에 출혈의 위험도 피할 수 있는 안전한 항응혈제 치료가 필요하며 썬트쥬드판막을 사용한 환자에서 항응혈제의 치료적 목표범위를 미리 설정하고 관리한 항응혈제 치료의 임상성적을 분석하였다.

항응혈제의 치료적 목표범위 INR 1.5~2.5는 정상동물의 대동맥판치환 환자에서는 적정수준이었다. 그러나 승모판을 치환한 환자에서는 심방세동이 혈전전색증 발생의 명백한 위험요소였다. 혈전전색 합병증을 예방할 수 있을 항응혈제의 강도 수준이 실제로 수행되기 위하여는 항응혈제의 치료적 목표범위의 상향조정이 필요하며 INR 2.0~3.0으로 설정한 임상성적의 축적이 요구된다.

항응혈제 치료에 대한 환자의 이해와 협조로 항응혈제 관리에의 순응도를 향상하도록 하는 환자에서의 지도가 항응혈제 치료의 성공적 수행에 일차적인 필수요건이며 환자가 항응혈제의 복용을 결하지 않고 적절한 항응혈제 수준이 지속적으로 유지되도록 관리하여야 한다. 항응혈제의 강도가 크게 변동하는 환자에서는 보다 빈번한 항응혈제 수준의 감시가 필요하다.

참고문헌

1. WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Requirements for thromboplastins and plasma used to

- control oral anticoagulant therapy. 33rd Report, Tech Rep Ser 687, Geneva, World Health Organisation 1983; 81-105.
2. Butchart EG. Rationalizing antithrombotic management for patients with prosthetic heart valves. J Heart Valve Dis 1995;4:106-13.
3. Horstkotte D, Scharf RE, Schultheiss H-P. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. J Heart Valve Dis 1995;4:114-20.
4. 김종환, 김영태. 썬트쥬드판막 사용환자에서의 항응혈제 관리. 대흉외지 1998;31:684-91.
5. 金鍾煥. 心臟瓣膜置換患者와 抗凝血治療. 大胸外誌 1978;11:303-15.
6. 김종환. St. Jude 승모판막의 장기임상성적. 대흉외지 1994;27:664-8.
7. 김종환. 썬트쥬드 대동맥판막의 장기임상성적. 대흉외지 1995;28:258-62.
8. 김종환. 썬트쥬드 중복판막치환의 장기임상성적. 대흉외지 1995;28:666-70.
9. Loeliger EA, van den Besslaar AM, Lewis SM. Reliability and clinical impact of the normalisation of the prothrombin times in oral anticoagulation control. Thrombos Haemostas 1985;53:148-54.
10. Yasaka M, Yamaguchi T, Miyashita T, Tsuchiya T. Regression of intracardiac thrombus after cardioembolic stroke. Stroke 1990;21:1540-4.
11. Langfield CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989;87:144-52.
12. Dunkan JM, Cooley DA, Reul GJ, et al. Durability and low thrombogenicity of the St. Jude Medical valve at five year follow-up. Ann Thorac Surg 1986;42:500-5.
13. Lund O, Knudsen MA, Pilegaard HK, Magnussen K, Nelson TT. Long term performance of Starr-Edwards silastic ball valves and St. Jude Medical bileaflet valves. Eur Heart J 1990;11:108-19.
14. Czer LSC, Chauv A, Matloff JM, et al. Ten-year experience with the St. Jude Medical valve for primary valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100: 44-55.
15. Butchart EG, Lewis PA, Grunkemeier GL, Kulatilake N, Breckenridge IM. Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1,004 Medtronic Hall valves. Circulation 1988;78:166-77.
16. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, Strauer B. Unexpected findings concerning thromboembolic complication and anticoagulation after complete 10 year follow-up of patients with St. Jude Medical prostheses. J Heart Valve Dis 1993;2:291-301.
17. Piper C, Schulte HD, Horstkotte D. Optimization of oral anticoagulation for patients with mechanical heart valve prostheses. J Heart Valve Dis 1995;4:127-37.
18. Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U, et al. German

- experience with low intensity anticoagulation(GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve.* J Heart Valve Dis 1993;2:411-9.
19. Acar J. *Thromboembolic events in prosthetic valve recipients: what is the safe level of anticoagulation?* J Heart Valve Dis 1993;2:395-7.
 20. Arom KV, Nicoloff DM, Kersten TE, Northrup WFIII, Lindsay WG, Emery RW. *Ten years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis.* Ann Thorac Surg 1989; 47:831-7.
 21. Kratz JM, Crawford FAJr, Sade RM, Crumbley AJ, Stroud MR. *St Jude prosthesis for aortic and mitral valve replacement: a ten-year experience.* Ann Thorac Surg 1993;56:462-8.
 22. Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, et al. *Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis.* Ann Thorac Surg 1994; 57:697-702.
 23. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves.* N Engl J Med 1995; 333:11-7.
 24. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. *Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement.* Lancet 1988; 1:1242-5.
 25. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. *Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves.* N Engl J Med 1990; 322:428-32.
 26. Van den Besselaar AMHP. *Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy.* Thrombos Haemostas 1990;63:316-7.
 27. Bodnar E, Butchart EG, Bamford J, Besselaar AMPH, Grunkemeier GL, Frater RWM. *Proposal for reporting thrombosis, embolism and bleeding after heart valve replacement.* J Heart Valve Dis 1994;3:120-3.
 28. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.* Chest 1995;108(Suppl): 231S-246S.
 29. Langefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. *Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions.* Am J Med 1989;87:153-9.
 30. Langefeld CS, Beyth RJ. *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention.* Am J Med 1993;95:315-28.
 31. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, Woodruff DE, Leftoff L. *Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study.* Ann Intern Med 1989;III:730-7.
 32. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, Nozzolillo E, Peterson AM, Fish L. *Long-term patient self-management of oral anticoagulation.* Arch Intern Med 1995;155:2185-9.

=국문초록=

배경: 기계적 보철판막을 사용한 환자에서의 항응혈제 치료의 목표는 혈전전색의 효과적 예방과 출혈의 안전한 방지에 있다. **대상 및 방법:** 1984년부터 1995년까지 쉐트쥬드판막으로 심장판막을 치환한 209례(승모판치환 122, 대동맥판치환 48, 중복판막치환 48)의 환자에서 실제로 수행된 항응혈제 수준과 임상적 결과를 분석하였다. 쿠마딘으로 항응혈제 치료를 개시하고 원칙적으로 월 1회의 외래 내원하여 검사와 프로트롬빈시간 측정으로 국제정상화비(International Normalized Ratio : INR)를 낮은 강도의 치료적 목표 범위 1.5~2.5 내에 조정하였다. **결과:** 총 항응혈제 추적기간은 1082.0환자년(평균 62.1개월)이고 프로트롬빈시간 검사는 총 10,205회였다. 치환판막군간에 유의한 차이없이 총 측정수의 65%에서의 INR값만이 목표범위내에 있었다. 각 환자에서 추적기간중 시행한 프로트롬빈시간 측정의 70% 이상이 목표범위에 포함되었던 환자는 77례(37%)에 불과하였다. 환자의 57%에서 본 심방세동이 있던 환자에서의 INR수준은 정상동물이던 환자에서의 수준보다 분명하게 높았다($p<0.001$). 혈전전색증은 15례가 경험하여 연간빈도가 1.265%/환자년(승모판치환 1.412%/환자년, 대동맥판치환 0.462%/환자년, 중복판막치환 1.531%/환자년)이고 출혈은 4례로 0.337%/환자년의 연간빈도를 보였다(승모판치환 0.424%/환자년, 대동맥판치환은 없고, 중복판막치환 0.383%/환자년). 빈번하거나 장기간의 프로트롬빈시간 측정의 탈락은 혈전전색합병증에 크게 연관된 주요 위험요소였다(대응비 1.99). 각 환자에서의 INR값이 목표범위내에 포함된 비율이 60%에 미달하였던 환자에서는 혈전전색합병증과 전색과 출혈의 종합합병증의 발생률이 높아 명확하게 큰 위험요소였다(각각 $p<0.004$ 및 $p<0.002$). **결론:** 낮은 강도의 치료적 목표범위가 대동맥판치환이고 정상동물이던 환자에서는 적절한 수준인 듯 하다. 그러나 승모판을 치환한 환자에서 특히 심방세동을 동반할 때에는 혈전전색합병증을 효과적으로 예방하기에 충분한 실제적 항응혈제 수준을 성취하려면 보다 높은 INR의 목표범위가 필요할 듯 하며 INR 2.0~3.0을 치료적 목표범위로 하는 임상적 결과의 축적이 필요하다. 환자가 합병증에 노출되는 기회와 기간을 최소화하려면 주기적 외래방문을 지키고 쿠마딘 복용을 빠지 않도록 계속 지도하여 환자의 순응도를 높이는 동시에 INR값을 엄격하게 적정범위 내에 일관되게 유지하여야 한다. 특히 합병증의 위험요소가 있는 환자와 INR값의 변동폭이 지나치게 넓은 환자에서는 빈번한 항응혈제 수준의 감시가 필요하다.

- 중심단어:**
1. 항응혈제 치료
 2. 심장판막 치환
 3. 쉐트쥬드판막