

임신과 연관된 헤파린 항응고요법 중 반복적으로 발생한 인공판막 혈전증의 혈전용해치료

최 주 원* · 김 용 인**

Thrombolytic Therapy for Repeated Prosthetic Valvular Thrombosis That's Associated with Pregnancy under Heparin Anticoagulation

Ju Won Choe, M.D.*, Yong-In L. Kim, M.D., Ph.D.**

During long-term anticoagulation treatment with using heparin in a pregnant patient with a mechanical mitral prosthesis, we observed several anticoagulation-related complications, including repeated prosthetic valve thrombosis. This was found to be caused by heparin resistance due to an anti-thrombin III deficiency. Thrombolytic therapy using urokinase or tissue plasminogen activator (tPA) was successful and safe for her as well as her baby.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:484-488)

Key words: 1. Anticoagulants
2. Thrombolysis
3. Heparin
4. Antithrombin III
5. Prosthesis failure

증 례

34세 여자환자가 22세 때에 승모판 협착증으로 타 병원에서 Carbomedics® 29 mm 기계판막으로 승모판치환술을 시행 받은 후, 거주지 부근의 의료기관에서 와파린을 이용한 항응고 치료를 합병증 없이 받아 오다가, 임신을 위하여 본원 흉부외과 외래를 방문하였다.

환자는 B형 간염보균자 이외의 별 다른 신체적 이상은 없었다. 심전도 검사에서 정상 동율동이었으며, 경흉부 심장초음파 검사에서 경미한 좌심방확장이 있었으며, 기계판막 기능은 정상이었다. 혈중 BNP (brain natriuretic peptide)는 25 pg/ml로 정상범위였으며 프로트롬빈 타임의 INR (international normalized ratio)은 1.48이었다. 임신에

앞서 와파린의 투여를 헤파린의 피하주사요법으로 전환하기로 계획하였다. 최초 검사에서 측정된 aPTT는 32 초였으며, 이후 외래에서 와파린과 피하 헤파린(unfractionated heparin, UFH) 주사를 1주일 정도 병용 투여하며, 매일 aPTT를 측정하면서 헤파린 용량을 조절하였다. aPTT 검사는 아침 주사 3~4시간 후에 실시하여 치료 범위 60~70초를 목표로 하였고, 이 시기의 aPTT는 55~76 초 범위에서 관찰되었다. 헤파린 7,500~10,000 단위를 피하 주사 1일 2회 단독 투여를 시작한 후, 1~2주 간격으로 외래 경과 관찰을 하였다.

1차 인공판막 혈전증은 헤파린 피하 주사를 시작한 후 3개월 후에 발생하였다. 환자는 임신이 안된 상태였으며, 응급실 내원 4일 전 외래에서 시행한 aPTT는 59초로 측

*중앙대학교 의과대학 용산병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chung-Ang University Yongsan Hospital, Chung-Ang University College of Medicine

**인제대학교 의과대학 서울백병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine

논문접수일 : 2007년 2월 12일, 심사통과일 : 2008년 5월 6일

책임저자 : 김용인 (100-032) 서울시 중구 저동 2가 85, 서울백병원 흉부외과

(Tel) 02-2270-0033, (Fax) 02-2270-0038, E-mail: yongin@hotmail.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

정되었다. 응급실 내원 12시간 전부터 시작한 급격한 호흡곤란을 주소로 방문하였다. 응급실에서 측정된 활력 징후는 혈압 80/50 mmHg, 심박수 115회/분, 호흡수 25회/분, 체온 36.7°C이었고, 심음에서 3도/6도 크기의 범수축기잡음과 확장초기심잡음이 좌측 흉골연 하부에서 관찰되었다. INR 1.01, aPTT 48초이었고, 동맥혈 가스 검사에서 PaO₂ 45.6 mmHg, 산소포화도 81%로 심한 저산소증을 보였으며, BNP 645 pg/mL로 측정되었다. 단순흉부방사선 검사에서 양측 폐의 심한 폐부종이 관찰되었고, 심장초음파 검사에서는 치환된 인공판막의 판막륜과 Intervalvular fibrosa 부위에 0.48 cm² 크기 혈전이 관찰되었으며, 일측 기계판막엽의 개방이 제한되어 있었다. 판막 움직임은 방사선 투시검사에서도 동일하게 일측 판막엽의 개방과 폐쇄 장애가 있는 것이 확인되었다.

이상의 소견으로 인공판막혈전증과 이로 인한 급성심부전증을 확인하고 유로키나제 부하용량 2백만 단위를 정맥 내 투여한 후, 시간 당 20만 단위를 24시간 지속 정맥주입 하여 혈전용해를 시도하였다. 혈전 용해 치료 중 장간막색전증으로 의심되는 복통과 하지색전증으로 의심되는 우측 하지의 통증 및 발등동맥의 맥박의 소실이 발생하였으나, 혈전용해치료 중이어서 더 이상의 검사는 시행하지 않았으며, 수 시간 경과 후 증상이 완전히 소실되었다. 혈전용해 치료 후 환자는 헤파린을 1주일 간 지속정맥주입 하였고, 환자의 인공판막혈전증의 발생은 헤파린 투여량의 부족으로 판단하여 목표 aPTT의 변화 없이 헤파린 12,500단위를 1일 2회 피하주사와 aspirin 100 mg을 병용 투여를 처방받고 퇴원하였다. 환자의 직장 문제로 잦은 경과 관찰은 이루어지지 못하였으며, 이후 외래에서 1~2주 간격으로 경과 관찰하였다.

환자는 첫 번째 인공판막 혈전증으로 퇴원한 후 약 3개월 뒤에 임신이 되었으며, 임신 9⁺3주에 하복부의 급성 통증과 심한 구역 및 구토로 응급실로 내원하였다. 호흡곤란이나 심부전의 증상은 없었고, 임신 초기이어서 방사선 검사는 시행할 수 없어서 심초음파 검사만 시행하였다. 심초음파 검사에서 첫번째 인공판막 혈전증이 발생했던 부위와 비슷한 부위에서 길이 0.5 cm 정도의 코드 모양의 조직이 관찰되어 인공판막 혈전증 및 이에 의한 장간막색전증이 의심되었고, 상기 증상들은 헤파린의 지속정맥주입 이후 소실되었다. 헤파린의 지속 정맥주입은 aPTT 목표를 80초 전후로 유지하면서, 심초음파 검사에서 혈전이 완전히 소실된 것을 확인한 후에 피하 주사로 전환하였다.

환자는 퇴원 후 임신 16주까지 헤파린 12,500단위를 1일 2회 피하주사하였고, 그 후 와파린으로 전환하여, INR은 2~3 정도로 유지하였다. 와파린을 복용하는 동안 환자는 특별한 이상 증상 없이 지냈으나, 임신 24주 경 시행한 태아의 초음파 소견 상 우측 두개강 내에서 54×23 mm 크기의 경내막하혈종이 발견되었다. 태아의 경내막하혈종은 와파린에 의한 합병증으로 판단되어 환자를 재입원시켜 와파린을 헤파린 피하주사로 다시 전환하였고, 태아는 초음파 검사로 주의 깊게 경과 관찰하였다. 60~70초 범위의 aPTT에 도달하기 위하여 UFH을 12,500 단위를 하루 2회 피하주사 하였으며, 피하주사 투여 8일 후에 시행한 안티트롬빈 III 검사의 활성도는 55.9% (정상 75~125%)로 측정되었다. 퇴원 후 1~2주 간격으로 외래에서 경과 관찰하였으며, aPTT는 60~70초로 유지하였다.

마지막 세 번째의 인공판막 혈전증은 임신 29주경에 발생하였다. 내원 7일 전 환자의 aPTT는 62초이었으며, 헤파린 15,000 단위를 1일 2회 피하주사하였었다. 환자는 갑자기 발생한 호흡곤란으로 내원하였고, 응급실에서 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 호흡수 28회/분, 맥박수 110회/분, 체온 36.8°C이었고, 흉부방사선검사에서도 심한 폐부종과 울혈이 관찰되었다. 응급 심초음파 검사에서는 첫 번째와 두 번째 인공판막 혈전증이 발생했던 부위와 동일 부위에서 1.4 cm²의 크기로 혈전이 형성된 것이 관찰되었고, 기계판막엽의 하나가 움직임이 제한되어 있었다. 환자와 태아의 상태를 고려하여 조직플라스미노겐활성제(tissue plasminogen activator, tPA) 부하용량 60 mg를 정맥 내 투여 후 시간당 20 mg 씩 두 시간 동안 지속 정맥주입하여 혈전용해술을 시행하였고, 이후에 정맥 내 지속적인 헤파린을 약 1주일 정도 투여하여 aPTT를 80초 정도로 유지하였다. 혈전용해술 시행 중에 배꼽 주위의 복통이 나타나고 혈중 아밀라아제 수치가 증가하여 장간막색전증이 의심되었으나 자연 소실 되었고, 혈전용해 치료 2일 뒤에 시행한 심장초음파 검사에서 정상적인 기계판막 기능이 회복된 것이 확인되었다. 환자는 임신의 유지를 강력히 원하였으며, 태아초음파 검사에서도 경내막하혈종의 크기가 조금씩 감소하여 특별한 치료 없이 경과 관찰하였으며, 반복적인 인공판막 혈전증의 원인을 찾기 위하여 시행한 안티트롬빈 III의 활성도 검사는 48.2%로 더욱 감소한 것으로 판명되었다. 퇴원 후 환자는 헤파린(UFH)을 22,500단위 하루 2회 피하주사하기로 하고 퇴원하였으며, 환자의 요구에 따라 태아의 경과 관찰 및 출산 후 태아에게 필요할 수 있는 소아 신경외과적 치료를 위

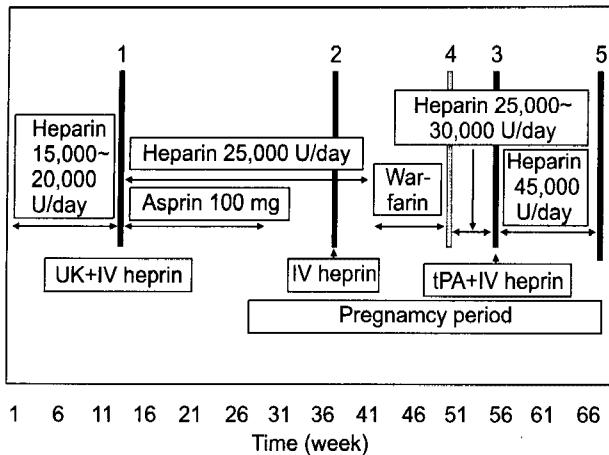


Fig. 1. Time table of anticoagulation therapy & episodes. 1, 2, 3: Prosthetic valvular thrombosis, 4: Fetal subdural hematoma, 5: Cesarean section. UK=Urokinase; tPA=tissue Plasminogen activator; IV=Intravenous.

하여 타병원으로 전원 하였다.

전원 후 환자는 헤파린을 사용한 항응고치료를 받았고, 예정일이 수일 지난 후 제왕절개를 통하여 출산하였다. 환자의 임신과 항응고치료, 그리고 이와 관련된 합병증을 시간에 따라 그림으로 요약하였다(Fig. 1).

출산 당시 경내막하혈종은 거의 흡수되었으며, 영아는 출생 3개월까지 신경학적 이상 소견 없이 정상 발육과 발달을 보이고 있었다. 출산 후 환자는 와파린을 이용한 항응고요법을 시행 중이며, 출산 3개월 정도 지난 후 시행한 안티트롬빈 III 활성도 검사 수치는 104.5%로 정상으로 회복되었다.

고 찰

기계판막으로 치환 받은 환자에게서 항응고치료는 반드시 필요하고, 널리 시행되고 있지만, 다양한 합병증으로 많은 문제점 및 한계를 가지고 있으며, 더욱이 환자가 임신을 하였을 때는 더 많은 합병증으로 태아와 산모에게 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

와파린은 분자량이 적어서 태반을 자유롭게 통과하기 때문에 임신 첫 삼분기에 투여 시 태아에 기형을 유발할 수 있는데, 사용 용량과 관련이 있어서 일일 용량 5 mg 이하로 사용하는 경우에는 그 위험성이 감소되며, INR과는 관계가 없는 것으로 알려져 있다[1,2]. 와파린 배아병증(embryopathy)의 빈도는 보고자에 따라 큰 편차를 나타내나 5~25%에서 발생한다고 보고되며, 코형성저하증

(nasal hypoplasia) 등의 얼굴 기형, 손발가락 기형, 점상 연골연화(chondromalacia punctata), 사지형성저하증(limb hypoplasia), 상피의 변성 등의 형태학적 특징을 나타낸다. 시신경 위축, 소두증, 정신지체, 경직 등의 중추신경계 관련 기형도 보고되는데 이는 중추신경계 출혈로 유발되는 것으로 추정된다[1,2].

임신 첫 삼분기 이후에도 산모에 비교하여 간 효소가 부족하고 비타민 K 의존 응고인자가 부족한 태아에게서 와파린은 더 높은 혈중 농도를 보이면서 출혈의 위험을 증가시킨다. 본 증례에서는 환자는 제 2 삼분기 동안 와파린을 이용하여 적절한 수준의 항응고 치료가 이루어졌음에도 불구하고 태아에게서 경내막하혈종이 발생하였다[1-3].

헤파린은 임신의 첫 삼분기에서 일차선택약으로 여겨지는데, 태반을 통과하지 않으므로 태아에 대한 위험이 거의 없으며, 와파린을 사용한 경우에 비해 유산의 빈도도 낮게 보고되고 있기 때문이다[1,3,4]. 하지만 기계판막을 가진 환자에서, 인공판막혈전증을 일으키는 빈도가 와파린에 비해 높게 보고되며(9.2% vs 3.9%), 7주 이상 투여 시 골다공증을 유발하여 2% 정도에서 증상이 있는 척추골절이 발생하며, 드물게 치명적인 혈소판감소증을 유발하기도 한다[1,4]. 간헐적 헤파린 투여 시 적절한 치료 범위의 aPTT를 확인하기 위해서는 헤파린 투여 간격의 중앙의 시간에 검사하여 평가하는데, 일반적으로 1일 2회 주사하므로 투여 후 6시간 후에 검사하도록 하며 보통 기준치의 2~3배가 되도록 헤파린의 투여량을 조절한다[4].

저분자량 헤파린(Low molecular weight heparin, LMHW)이 기계 판막을 가진 환자의 임신 중 혈전 예방으로 제시되었는데, 태반을 통과하지 않고, 출혈로 인한 합병증이 적고, 혈소판 감소증의 빈도가 낮으며, 2~4배의 긴 반감기를 가지는 것으로 알려져 있다[5]. 임신 중 투여하는 경우, 주사 후 4시간에 anti-Xa를 모니터링하여 0.5~1.2 U/mL가 유지하도록 조절하는 것이 권고되기도 한다[5]. 하지만, LMWH 사용 시에 인공판막혈전증의 발생이 더 높다는 보고도 있으며, 본원에서는 anti-Xa 검사가 유용하지 못하여 환자에게 이를 사용하지 않았다.

헤파린 저항성(Heparin resistance)의 정의는 적절한 치료 범위의 aPTT 값을 얻기 위해서 하루에 35,000 단위 이상의 투여가 필요하거나, 심폐기를 사용한 체외순환 시에 상용 용량의 헤파린 투여 후에 측정된 ACT (activated clotting time)가 400초 이하여서 추가 헤파린 투여가 필요한 경우로 정의된다[6]. 본 증례에서도 세 번째 인공판막혈

전증 이후로, 1일 45,000단위 이상의 헤파린이 필요하였었기 때문에 헤파린 저항성이 발생한 것으로 판단되었다.

헤파린 저항성이 생기는 원인으로는 생물물리학적(biophysics)인 면과 약동학적인(pharmacokinetics) 면에서 추정할 수 있다[6]. 생물물리학적 측면은 헤파린-안티트롬빈 결합체의 문제가 생기면서 헤파린 저항성이 발생하며, 약동학적인 측면은 혈소판인자 4 (platelet factor 4), 섬유소원(fibrinogen), 혈액응고인자 VIII, Histidine-rich glycoprotein 등과 같은 헤파린과 결합하는 혈장단백(plasma proteins)의 영향에 의하여 발생하게 된다[6]. 대부분의 헤파린결합단백(heparin-binding protein)은 급성기 반응물질(acute-phase reactant)이므로 약동학적인 원인에 의한 헤파린 저항성은 급성 질병, 악성 종양, 그리고 분만을 전후하여 발생할 수 있다. 또한 아프로티닌 등의 약물은 헤파린 제거율의 변화를 일으키어 헤파린 저항성을 발생시킬 수 있다[6].

이중 헤파린의 저항성에 가장 크게 관여하는 안티트롬빈 III는 SERPIN (Serine protease inhibitor) superfamily의 하나로 간에서 합성되고, 작용 대상 프로테아제로는 트롬빈, 혈액응고인자 Xa, Kallikrein이 있으며, 그 외 혈액응고인자 IXa, XIIa에도 작용한다[7]. 혈액응고 억제효과는 활성화된 serine과 1 : 1 화학량 복합체(stoichiometric complex)를 구성하여 발현되는데, 이 효과는 헤파린에 의하여 1,000배 정도 증가되며, 이는 혈관내막세포에 있는 heparin-like glycosaminoglycan heparan sulfate에 의해서도 유사하게 발생한다[7]. 안티트롬빈 III의 유전적 결핍 및 이로 인한 혈색전증은 1965년 Egeberg에 의하여 처음 보고되었으며, 상염색체우성질환으로 유병율은 1/2000~1/4000으로 알려져 있으나, 혈액은행연구에서는 1/600 까지 보고되고 있다[7].

이차적인 원인에 의한 후천적 안티트롬빈 결핍은 주로 간질환, 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC), 신증후군, 임신중독증, 단백질소실장병증(protein losing enteropathy), 대수술, 급성 색전증, 그리고 약물에 의하여 발생한다[7]. 안티트롬빈 결핍을 유발하는 대표적인 약물로는 헤파린, 에스트로겐, asparaginase 등이 있으며, 이 중 헤파린에 의한 안티트롬빈의 결핍은 1977년 Marciniak 등에 의하여 처음 보고되었다[7,8]. 본 증례에서도 헤파린의 장기 투여 후 안티트롬빈의 활성도가 절반 이하로 감소되었으며, 헤파린 투여 중단 후 회복되는 것이 관찰되어 이차성 안티트롬빈 III 결핍에 의한 헤파린 저항성이 발생한 것으로 판단되었다.

위와 같이 안티트롬빈이 결핍된 환자에게 심장수술이 필요한 경우에서 Avidan 등[9]은 recombinant human 안티트롬빈 III를 75 U/kg 투여하여 적절한 항응고 효과와 만족스러운 수술 결과를 얻었다고 보고하였다.

인공판막 혈전증의 치료 방법으로는 혈전용해술과 수술적 방법이 고려될 수 있다. 1998년 ACC/AHA 가이드라인에서는 혈전이 큰 경우, 판막협착이 동반된 경우, 그리고 NYHA class III~IV의 경우 개심술을 1차 치료로 제시하였으나, 수술 사망률은 17~40% 정도로 매우 높아서, 2003년 Alpert 등은 NYHA class III~IV의 중증 증상을 보이는 환자들에서 혈전용해치료를 우선 시행하고, 반복적인 혈전용해치료에도 혈전이 완전히 제거되지 않을 경우, 판막수술을 고려한다고 하였다[10]. Lengyel 등[11]도 혈전에 의한 폐쇄 증상이 없고, 경식도심장초음파 검사에서 혈전의 크기가 5 mm 이하인 경우 헤파린에 의한 항응고요법을 시행하고, 폐쇄 증상이 있거나 5 mm 이상 크기에서는 혈전용해제를 사용하며, 혈전용해치료가 급기이거나 실패한 경우에만 수술적 치료를 시행한다고 하였다. 일반적인 혈전용해치료 시에 두개내출혈은 1%에서 발생한다고 보고되며, Roudaut 등[12]은 127명의 환자에서 시행한 인공판막혈전증에 대한 혈전용해치료에서 6명(4.7%)에서 주요 출혈 합병증이 발생하였으며 이 중 2명에서 두개내출혈이 발생하였음을 보고하였다. 혈전용해제의 선택으로 유로키나아제보다 tPA가 약간 성공율이 높다는 일부의 보고가 있는 반면 출혈 위험성도 다소 높다는 보고가 있어 대개 두 약제 간에 큰 차이가 없는 것으로 인식되고 있다[11,12]. 다만, 산모에게서 유로키나아제는 태반을 통과하고, tPA는 통과하지 못하는 것으로 알려져 있으나, 유로키나아제가 태아에 출혈을 일으킬 가능성이 더 높다고 증명되어 있지는 않다[13]. 본 증례에서는 첫 번째 인공판막 혈전증 발생 시 유로키나아제를 사용하였으나, 세 번째 발생한 인공판막 혈전증이 발생 시에는 태아에게 헤파린에 의한 것으로 생각되는 태아의 경내막하출혈이 발생되어 있는 상태이어서 태반을 통과하지 않는 tPA를 혈전용해술의 약제로 선택하였다.

이상과 같이 장기간 헤파린을 이용한 항응고치료 과정에서 이차성 안티트롬빈 III 결핍증이 나타나고, 이로 인한 반복적인 인공판막 혈전증이 발생한 환자에서 유로키나아제 또는 tPA를 이용한 혈전용해치료를 시행하여 산모와 태아 모두 양호한 결과를 유도하였다. 장기간의 헤파린을 이용한 항응고치료를 시행하는 경우, 치료 전과 치료 과정 중에 정기적인 안티트롬빈 III의 활성도 검사를

통하여 헤파린 저항성이 발생하는 것을 감시하고, 만약 발생 시 적절한 대응 방안을 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Elkayam UR. *Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy.* J Am Coll Cardiol 1996;27:1698-703.
2. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Contrufo M. *Dose-dependant fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves.* J Am Coll Cardiol 1999;33:1637-41.
3. Nassar AH, Hobeika EM, Essamad HM, et al. *Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valve.* Am J Obstet Gynecol 2004;191:1009-13.
4. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. *Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease).* Circulation 1998;98:1949-84.
5. Ensom MH, Stephenson MD. *Low-molecular-weight heparins in pregnancy.* Pharmacotherapy 1999;19:1013-25.
6. Anderson JAM, Saenko EL. *Heparin resistance.* Br J Anaesth 2002;88:467-9.
7. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Chapter 70 Thrombosis and antithrombotic therapy.* In: Rodgers GM. *Wintrobe's clinical hematology.* 10th ed. Maryland: Williams & Wilkins. 1999;1781-818.
8. Marniniak E, Gockerman JP. *Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III.* Lancet 1977;2:581-4.
9. Avidan MS, Levy JH, Aken HV, et al. *Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:107-13.
10. Alpert JS. *The thrombosed prosthetic valve.* J Am Coll Cardiol 2003;41:659-60.
11. Lengyel M, Horstkotte D, Völler H, Mistiaen WP. *Recommendations for management of prosthetic valve thrombosis.* J heart Valve Dis 2005;14:567-75.
12. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF. *Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis.* J Am Coll Cardiol 2003;41:553-8.
13. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. *Thrombolytic therapy in pregnancy.* J Thromb Thrombolysis 2006;21:271-6.

=국문 초록=

기계판막을 이용한 승모판치환술을 시행 받은 환자가 임신과 연관되어 장기간의 헤파린 피하주사를 이용한 항응고 치료를 받는 중에, 반복적인 인공판막 혈전증을 포함하는 항응고제로 인한 다양한 합병증이 관찰되었다. 이는 안티트롬빈 III의 결핍으로 인한 헤파린 저항성에 의한 것으로 판단되었고, 유로키나아제 또는 조직플라스미노겐활성제(tissue plasminogen activator, tPA)를 이용한 혈전용해치료를 통하여 산모와 태아 모두 안전하게 치료할 수 있었다.

- 중심 단어 : 1. 항응고제
2. 혈전용해치료
3. 헤파린
4. 안티트롬빈 III
5. 인공판막장애