

급성신부전이 발생한 중증 외상 환자에서 저분자량헤파린 투여 후 발생한 심각한 출혈 합병증

인제대학교 의과대학 해운대백병원 외과

경규혁 · 김운원 · 박성진 · 김기훈 · 김진수 · 박종권

— Abstract —

Serious Bleeding Complication Due to the Use of Low-molecular-weight heparin to treat a Traumatic Patient with Acute Renal Failure

Kyu-Hyouck Kyoung, M.D., Woon Won Kim, M.D., Sung Jin Park, M.D.,
Ki Hoon Kim, M.D., Jin Soo Kim, M.D., Jong Kwon Park, M.D.

Department of Surgery, Inje university college of medicine, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Trauma is an important risk factor for a pulmonary thromboembolism, and anticoagulation is essential to prevent deep vein thrombosis (DVT) in patients with trauma. Low-molecular-weight heparin (LMWH) is excreted in the kidney; therefore, using LMWH in patients with renal insufficiency may increase the risk of bleeding complication. The following case describes a 55-year-old traffic accident victim who had massive bleeding and underwent a laparotomy for bleeding control. The patient had acute renal failure, and enoxaparin was administered for the prophylaxis of DVT. Although the patient suffered from serious complications such as pericardial hematoma, the patient recovered without sequellae and was discharged at day 84. (J Korean Soc Traumatol 2011;24:164-167)

Key Words: Enoxaparin, Acute renal failure, Trauma

1. 서 론

외상은 폐동맥색전증의 중요한 위험 인자로서 심부정맥혈전증과 이로 인한 폐동맥색전증은 외상 환자의 예방 가능 사망의 중요한 부분을 차지하고 있다. 중증 외상에서 심부정맥혈전증의 발병률은 1.6~57.6%로 보고되고 있으며 사망 원인의 11.9%가 폐동맥색전증이었음이 보고되고 있

다.(1,2) 이러한 위험 요소로 인해 외상 환자 및 중환자 영역에서 특정한 금기증이 없는 한 적극적인 심부정맥혈전증의 예방적 치료를 권장하고 있다.(3,4) 심부정맥혈전증의 예방을 위해 주로 사용되고 있는 약물들은 미분획 헤파린과 저분자량 헤파린이며 저분자량 헤파린이 출혈을 증가시키지 않으면서 심부정맥혈전증에 더욱 효과적임이 보고되고 있다.(5) 그러나 간에서 대사되어 신장으로 배설되는

* Address for Correspondence : **Jong Kwon Park, M.D.**

Department of Surgery, Inje University College of Medicine, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea
1435, Jwa-dong, Haeundae-gu, Busan, Korea

Tel : 82-51-797-0660, Fax : 82-51-797-0660, E-mail : olivertw@hanyang.ac.kr

접수일: 2011년 10월 21일, 심사일: 2011년 10월 21일, 수정일: 2011년 10월 28일, 승인일: 2011년 11월 2일

저분자량 헤파린의 약리학적 특성을 가지고 있으나 중증 외상 환자에서 흔히 발생하는 급성 신부전에서의 약물 투여 원칙은 아직까지 확립되지 않은 상태로 저분자량헤파린의 예방적 투여의 위험성은 잘 알려져 있지 않다. 급성 신부전이 발생한 중증 외상 환자에서 저분자량헤파린의 예방적 투여 후 발생한 심각한 출혈 합병증이 발생한 증례를 보고하고자 한다.

II. 증 례

55세 남자 환자가 트럭 운전 중 다른 차와 정면 충돌하여 본원 응급실로 내원하였다. 내원 시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 110회/분, 호흡수 20회/분이었으며 혈색소는 12.6 mg/dL였다. 복부와 흉부의 심한 통증을 호소하였다. 내원 시 전산화단층촬영에서 간좌엽의 2등급의 열상 및 혈복강, 식도위접합부위의 출혈, 다발성 늑골 골절 및 종격동 혈종의 소견을 보였다(Fig. 1). 초기 트로포닌은 3.06 ng/mL로 심장 둔상 소견이 있었으며 injury severity score는 18점이었다.

내원 12시간 후 호흡 곤란으로 기도 삽관 후 기계 호흡을 시작하였다. 내원 후 24시간 동안 농축적혈구 11단위, 신선동결혈장 10단위, 농축혈소판 8단위를 수혈하였다. 내원 다음 날 시행한 내시경 검사에서 식도위접합부위의 혈종 관찰되었으나 지속적인 출혈 소견은 보이지 않았으며 비위관을 통한 혈액 배출이 감소하여 보존적 치료를하기로 결정하였다. 그러나 내원 3일째 다시 재출혈되며 복부 팽만 심해지고 혈압 및 혈색소 감소하여 수술을 시행하였다. 위장에서는 식도위접합부위의 점막과 고유근층 파열부위의 동맥 출혈을 지혈하였으며 간좌엽 열상 부위의 출혈이 시작되어 거즈 압박 후 개복 상태로 수술을 종료하였다. 내원 5일째에 폐복을 목적으로 수술 시행하였으나

압박된 거즈를 제거하자 재출혈하여 플래짓을 이용한 열상 부위 봉합으로 지혈하였으며 내원 9일에 폐복하였다. 내원 7일째 급성신부전 및 심한 부종으로 지속적인대체요법을 내원 32일째까지 시행하였으며 투석기계의 항응고제로 nafamostat mesilate를 사용하였다. 이후 필요시 비연속성혈액투석을 시행하였다. 환자의 체중은 48 kg 이었으며 내원 15일째부터 저분자량 헤파린(enoxaparin) 40 mg을 하루 한 번 피하 주사하여 심부정맥혈전증의 예방을 시작하였고 이 날의 혈액 검사에서 혈소판 47000 /L, 프로트롬빈시간 74.2%, 활성화부분트롬보플라스틴시간 47.4초의 소견을 보였다. 14일 후 중환자실 재실 기간이 장기화되며 60 mg으로 증량하였다. 내원 38일째 결막하 출혈 및 흉관 제거 부위 주변의 혈종 발생하였으며 호흡 및 생체 징후의 불안정으로 전산화단층촬영을 시행하여 심장막하 혈종, 흉강 및 흉벽의 혈종을 발견하였다(Fig. 2). Cockcroft-Gault 공식에 의한 당시의 사구체여과율은 10.3



Fig. 2. Pericardial hematoma, chest wall and intrathoracic hematoma

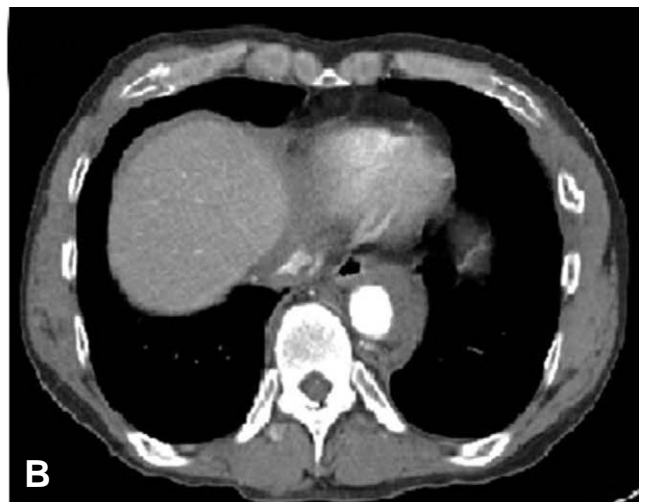


Fig. 1. (A) Liver laceration and gastric bleeding (B) Mediastinal hematoma and multiple rib fractures

mL/min이었고 혈소판 186000 /L, 프로트롬빈시간 63.9%, 활성화부분트롬보플라스틴시간 49.3초였다. 심장막을 천자하여 배액관을 삽입하자 다량의 혈종이 배액되었으며 흉관을 삽입하여 흉강내 혈종을 배액하였고 이후 호흡 및 생체 징후는 안정되었다. 이후 저분자량헤파린 중단 후 출혈 합병증은 발생하지 않았으며 균혈증, 흉벽 농양 등에 의한 패혈증으로 58일간 중환자실에서 치료하였으며 내원 56일째 기계호흡에서 이탈하였으며 재활 치료 후 내원 84일째 신부전에서 회복된 상태로 퇴원하였다(Fig. 3).

III. 고 찰

심부정맥혈전증의 예방을 위한 방법은 정맥의 저류를 방지하기 위한 압박 스타킹과 간헐적공기압박기 착용 등의 기계적 방법과(6) 항응고제를 투여하는 약물적 방법으로 구분되며 이 두 가지 방법을 병용하는 것이 일반적이다. 항응고제의 선택에 대해 헤파린과 저분자량헤파린의 장단점에 대한 논란이 있어 왔으나 헤파린에 비해 저분자량헤파린을 사용한 환자에서 심부정맥혈전증의 발병률이 낮고(5) 출혈 합병증의 발생이 낮은 것으로 알려 지며(7) 저분자량헤파린의 사용은 급격히 증가되어 왔다.

심부정맥혈전증의 예방을 위한 저분자량헤파린의 투여 용량은 일반적으로 하루 40 mg을 권장하여 왔으나(8) 여러 연구에서 이 용량의 항 Xa가 치료적 농도에 미치지 못함을 지적하며 효과적인 예방을 위해서는 횟수나 1회 투여량을 증량해야 한다고 주장하였다.(9,10)

급성 신부전은 중증 외상에서 중요하고 위험한 합병증으로 중증 외상 환자에서의 발병률은 31~50%까지 보고되고 있다.(11-12) 외상 환자에서의 심부정맥혈전증의 예방적 치료가 필수적이라는 것에는 이론의 여지가 없으나 신장 기능이 저하된 환자에서는 저분자량헤파린의 작용 기간을 예측하기가 어렵다는 문제점이 있다. Gerlach(13) 등은 저분자량헤파린을 투여받은 환자들 중 정상 신기능을

가진 환자의 22%에서 출혈 합병증이 발생하였으나 신부전 환자에서는 51%의 환자에서 출혈 합병증이 발생하였음을 보고하였으며 Brophy(14) 등도 만성 신부전 환자에서 항응고 효과가 증가되며 출혈 위험성이 증가함을 보고하였다. Sanderink(15) 등은 중증도의 신부전에서는 저분자량헤파린의 감량이 필요없으나 30 ml/분 미만의 사구체 여과율을 가지는 환자에서는 감량해야 한다고 주장하였으며 American college of chest physicians의 권고안에서는 외상 환자에서 심부정맥혈전증의 예방을 필수적으로 시행해야 함과 아울러 신장 기능이 저하되었을 때는 항응고제의 투여량을 감량하거나 사용하지 말 것을 제시하였다.(3) 그러나 현재까지 신장 기능에 따른 항응고제 투여량에 대한 연구는 미미하며 적절한 지침이 확립되어 있지 않으며 특히 저분자량헤파린의 약물 농도에 대한 검사는 일반화되어 있지 않은 실정이다.

신부전이 발생한 외상 환자에서 출혈의 위험성을 높일 수 있는 또 다른 위험 인자는 투석여과기의 혈액 응고를 막기 위해 사용되는 항응고제이다. 투석여과기의 혈액 응고를 막기 위해 일반적으로 헤파린을 사용하게 되며 이는 혈액에 섞여 전신 순환으로 들어 가게 되며 출혈 합병증을 유발할 수 있다. 이에 대해 항응고 작용을 가지며 8분의 짧은 반감기를 가지는 nafamostat mesilate가 대안으로 제시되고 있으며 체외막순환기와 투석에서 헤파린과 비교하여 낮은 출혈 합병증을 보이는 것으로 보고되고 있으나(16,17) 아직까지 이의 장점이 정립되어 있지는 않다. 혈액 응고장애에 의해 발생한 출혈 합병증의 경우 출혈량과 관계없이 출혈 부위에 따른 심각한 합병증을 유발할 수 있으며 특히 수술 후 충분한 시간이 지난 후 수술과 관련 없는 부위에 발생한 경우에는 진단의 지연 및 오진의 가능성이 높아 질 수 있어 더욱 각별한 주의가 필요하다.

외상 환자에서 심부정맥혈전증과 이에 의한 폐동맥색전증은 예방 가능 사망의 중요한 부분을 차지하고 있어 이의 예방은 반드시 필요하다. 중증외상에서 급성신부전은

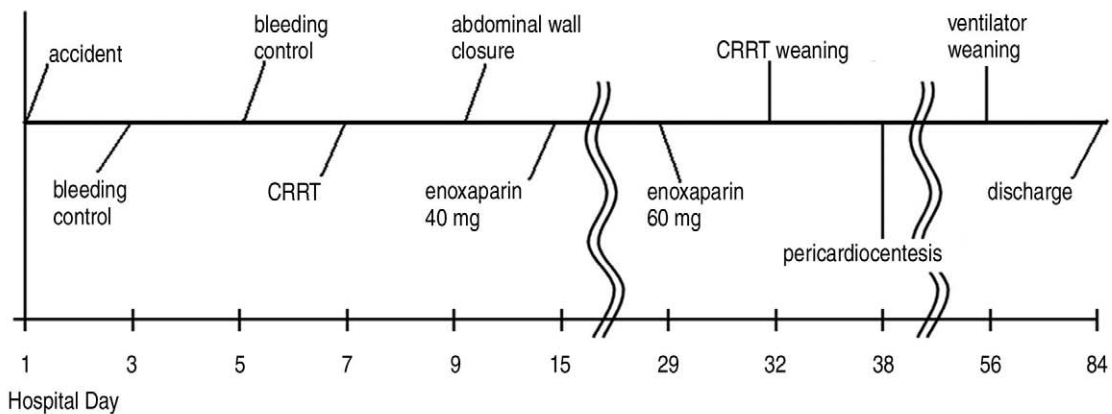


Fig. 3. Hospital course of the patient CRRT, continuous renal replacement therapy

흔히 동반됨을 주지하여 급성신부전이 발생한 환자의 항응고제 치료시에는 더욱 세심한 주의를 기울이고 환자 상태의 급격한 악화 시 항응고제 사용에 의한 출혈 합병증의 가능성을 우선적으로 고려해야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Ho KM, Burrell M, Rao S, Baker R. Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study. *Br J Anaesth* 2010;105:596-602.
- 2) Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
- 3) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW: American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
- 4) Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124:357S-63S.
- 5) Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-7.
- 6) Morris RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Ann Surg* 2010;251:393-6.
- 7) De A, Roy P, Garg VK, Pandey NK. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:57-61.
- 8) Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85:874-85.
- 9) Rutherford EJ, Schooler WG, Sredzienski E, Abrams JE, Skeete DA. Optimal dose of enoxaparin in critically ill trauma and surgical patients. *J Trauma* 2005;58:1167-70.
- 10) Robinson S, Zencuk A, Strøm T, Larsen TB, Rasmussen B, Toft P. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. *Crit Care* 2010;14:R41.
- 11) Vivino G, Antonelli M, Moro ML, Cottini F, Conti G, Bufi M, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24:808-14.
- 12) Gomes E, Antunes R, Dias C, Araújo R, Costa-Pereira A. Acute kidney injury in severe trauma assessed by RIFLE criteria: a common feature without implications on mortality? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:1.
- 13) Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000;20:771-5.
- 14) Brophy DF, Martin EJ, Gehr TW, Carr ME Jr. Enhanced anticoagulant activity of enoxaparin in patients with ESRD as measured by thrombin generation time. *Am J Kidney Dis* 2004;44:270-7.
- 15) Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-31.
- 16) Han SJ, Kim HS, Kim KI, Whang SM, Hong KS, Lee WK, et al. Use of nafamostat mesilate as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation. *J Korean Med Sci* 2011;26:945-50.
- 17) Yang JW, Han BG, Kim BR, Lee YH, Kim YS, Yu JM, et al. Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. *Ren Fail* 2009;31:668-75.